UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 17

ULCÈRES DE JAMBE DES SPLÉNOMÉGALIES NON HÉMOLYTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1950

PAR

Marcel BOLTE

MEMBRES DU JURY

MM. NANTA, *Président.*
VIRENQUE, CADRAT, BAZEX — *Assesseurs.*
POULHÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 17

ULCÈRES DE JAMBE
DES
SPLÉNOMÉGALIES NON HÉMOLYTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1950

PAR

Marcel BOLTE

MEMBRES DU JURY

MM. NANTA, *Président.*
VIRENQUE, CADRAT, BAZEX — *Assesseurs.*
POULHÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

Professeurs honoraires

MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Pharmacie	CAUJOLLE
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES	Pathologie int. et clin. des maladies de la tuberculose	MOREL
Clinique obstétricale	GUILHEM	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Physiologie	SOULA	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Matière médicale	VINCENT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES	Chimie biologique	VALDIGUIÉ
Histoire naturelle	DELAS	Médecine lég. et du travail	PLANQUES
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).	Histologie et embryologie	BROUSSY
		Médecine sociale	BOUNHOURE
		Thérapeutique	GADRAT
		Pathologie chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie ..... M. COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Physiologie	M. BAISSET	Sciences naturelles	BOUISSET
Anatomie	POULHES,	Bactériologie	Mme ENJALBERT
Histologie	BIMES.	Chimie biologique	POLONOVSKI
		Physique médicale	AUVERGNAT

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Médecine	DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.), BAUDOT	Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	DEODATI.	Chimie gén. pharm.	BLANC
Physique médicale	MARQUES	Botanique	Mme DULUCQ MATHOU.
Obstétrique	PONTONNIER.	Odonto-Stomatologie	CADENAT
Pharmacie	COUTURIER	Neuro-psychiatrie	GAYRAL ch. d. f
		Oto-rhino-laryngologie	CLAUX

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie biologique	VALDIGUIE	Chimie analytique	BLANC
Chimie pathologique	VALDIGUIE	Hydrologie et géologie	ASTRE
Chimie minérale	BLANC	Anatomie médico-chirurgic.	THOMAS
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Pharmacodynamie	BAISSET
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX	Bactériologie et hygiène	LAPORTE
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Urologie	LHEZ
Tuberculose	MOREL	Ophtalmologie	DEODATI
Clinique pulmonaire	DAMBRIN (P.)	Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Microbiologie	BOUISSET.	Clinique O.R.L.	CLAUX
Parasitologie	LASSERRE	Mycologie	MORQUER
		Secrétaire de la Faculté	ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE
LE DOCTEUR F. MATIGNON

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON PERE
LE DOCTEUR Ch. BOLTE

Son exemple reste notre idéal.

A MA MERE

Faible témoignage de toute mon affection.

A MA FEMME

A MON FRERE
LE DOCTEUR J.-N. BOLTE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

PROFESSEUR DE CLINIQUE

DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

Vous nous avez fait le grand honneur de nous recevoir dans votre service et d'accepter la présidence de notre thèse. Veuillez trouver, en tête de ce travail, l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE

Professeur de Clinique chirurgicale infantile

Notre passage dans votre service, l'enseignement que nous y avons reçu, les encouragements que vous nous avez prodigués, demeurent parmi les souvenirs les meilleurs de nos études médicales. Nous voudrions vous exprimer ici toute notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GADRAT

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous avons toujours trouvé auprès de vous l'appui le plus précieux. Veuillez accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

Nous serions heureux si ce travail pouvait seulement exprimer à votre égard une faible partie de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE POULHES

Nous avons été votre élève avant même que vous ne deveniez un Maître. Nous vous en exprimons ici toute notre gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFERENCES D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

Avant-propos

Dans la séance du 6 juillet 1932, à la Société d'Hématologie et au sujet d'une communication intitulée : « A propos du mal perforant plantaire dans l'anémie de Biermer. L'ulcère de jambe des splénomégaliques, par M. A. Schwab », M. Chevallier précisait le point suivant :

« Je crois que le mal perforant des biermériens et l'ulcère de jambe des splénomégaliques sont deux questions distinctes. Il y a déjà assez longtemps que l'ulcère des splénomégaliques a attiré l'attention des auteurs français et je ne crois pas me tromper en disant que c'est M. le Professeur Nanta qui, le premier, a attiré l'attention sur ce point. Je me souviens même de lui en avoir entendu parler avant qu'il en ait écrit ». C'est pourquoi nous devons remercier tout particulièrement Monsieur le Professeur Nanta et avec lui M. le Professeur Gadrat et M. le docteur Bazex de nous avoir confié un sujet auquel la Clinique dermatologique de Toulouse n'a cessé de s'intéresser depuis le premier moment et auquel elle n'a cessé d'apporter sa contribution.

Plan de la Thèse

Introduction 11

Observation originale 13

Les faits cliniques :

Signes cliniques 21

Signes hématologiques 24

Diagnostic :

Diagnostics secondaires 26

Diagnostics essentiels 28

Anatomie pathologique 35

Etiologie :

Maladies du sang 37

Affections bactériennes ou parasitaires 41

Pathogénie :

Théories faisant jouer un rôle essentiel aux perturbations humorales 48

Théories faisant jouer un rôle essentiel aux affections bactériennes ou parasitaires 50

Traitement 54

Conclusion 57

Ouvrages consultés 58

Introduction

Dès 1899, Finlaysson avait constaté l'existence d'un ulcère chronique de jambe avec splénomégalie. Il n'avait guère entrevu la possibilité de relations entre les deux affections. Mais la fréquence de l'ulcère de jambe coïncidant avec l'atteinte splénique n'échappa pas à Herrick (28), au cours de l'anémie à globules falciformes du noir américain. C'est toutefois seulement en 1925 que, presque simultanément, Nanta et Pinoy (53) signalèrent la fréquence de l'ulcère de jambe au cours de la splénomégalie algérienne et Ganssler (23) décrivit l'ulcère de jambe de la maladie hémolytique.

Depuis cette époque, plus de trente cas d'ulcères de jambe, au cours de la maladie hémolytique ont été publiés. Sur dix-huit malades atteints de maladie hémolytique, Staughan en trouve trois porteurs d'ulcère de jambe chronique; Taylor (68) n'en trouve qu'un sur quarante-trois cas de maladie hémolytique.

Des travaux multiples ont été consacrés à la question A Toulouse même, en dehors des publications de M. le Professeur Nanta, des thèses ont été consacrées, à ce sujet, par Astorg en 1939 (2) et par Barthe en 1947 (3). A Paris, B. Hacker soutenait, en 1942, une thèse sur les ulcères de jambe dans la maladie hémolytique (27). En Amérique, Vaughan (70), Taylor (68). Léger et Orr (37) Mc Govern (44) consacraient des articles à cette question.

A leur tour, les traités classiques présentaient les ulcères de jambe comme une complication possible de la maladie hémolytique, au même titre que dans l'anémie à globules falciformes.

On s'était trop habitué cependant à placer l'ulcère de jambe des splénomégaliques dans ces cadres précis. Certains ulcères de jambe des splénomégalies algériennes semblaient déjà leur échapper. Lasch (35) publia l'observation d'un tel ulcère au cours d'une anémie pernicieuse; deux cas de Witt (72) représentent des purpuras thrombocytopéniques. Le même auteur aurait observé de tels ulcères dans la maladie de Gaucher. Un cas de Gendel (24) se rapporte à un syndrome de Banti.

L'observation d'une malade longtemps suivie au service de la Clinique dermatologique de la Faculté de Médecine de Toulouse semble venir confirmer tous ces faits. L'ulcère de jambe chronique peut s'observer dans les splénomégalies même non hémolytiques, fait aux incidences étio-pathogéniques, et par suite thérapeutiques, considérables. C'est à propos de cette observation que nous allons essayer d'entreprendre une revue d'ensemble des ulcères de jambe des splénomégaliques en éliminant les splénomégalies hémolytiques, en insistant sur un problème de diagnostic particulier et difficile avec l'ulcère de jambe syphilitique, en abordant enfin les problèmes étio-pathogéniques et thérapeutiques posés.

Observation originale

Le 31 mai 1937, une petite malade, O... Denise, âgée de 4 ans, était admise au service de la Clinique dermatologique pour des lésions cutanées dont le début remontait à plusieurs mois.

Cette malade a cinq frères et sœur tous en parfaite santé, comme leurs parents. Aucun cas analogue n'a pu être noté dans la famille, mais chez une sœur de la malade, non anémique et présentant une légère leucocytose (14.500), on put mettre en évidence un signe du lacet.

A cette époque, l'examen local a permis de noter des lésions cutanées de plusieurs types :

— lésions pustulo-ulcéreuses, de dimensions variables, allant de la taille d'une pièce de 50 centimes à celle d'un écu, siégeant sur une zone éruptive, au niveau moyen des membres supérieurs et inférieurs, entourées d'une zone congestive, présentant des bords taillés à pic et secrétant un liquide purulent;

— lésions ulcéro-végétantes, siégeant au niveau de la face, sur la joue droite; ce sont des lésions de même type entourées d'une petite zone végétante;

— lésions à type de prurigo, au niveau des poignets et des bras, du front, du menton et des joues. Elles sont particulièrement prurigineuses, surtout la nuit;

— lésions cicatricielles paraissant être les séquelles des lésions pustulo-ulcéreuses. Il s'agit de cicatrices régulières, légèrement en retrait et qui sont le siège d'une petite pigmentation jaune favue.

Par ailleurs, et quoique légèrement hypotrophiée, cette malade conserve un état général assez satisfaisant et un appétit intact.

Cependant, il existait quelques petites adénopathies au niveau du cou et des aines; le foie débordait de deux travers de doigts le rebord costal. Et la rate, palpable, dure, descendait jusqu'à 4 centimètres du bord supérieur de la crête iliaque. L'auscultation était normale et l'examen hématologique apportait les renseignements suivants :

— Hématies	3.500.000
— Leucocytes	5.000
— Polynucléaires neutrophiles	50 %
basophiles	0,50
éosinophiles	7
— Lymphocytes	24
— Monocytes	8
— Cellules de Rieder	0,50

Malgré une sérologie entièrement négative et en raison du caractère des lésions cutanées jointes à l'hypertrophie splénohépatoganglionnaire, il fut associé à un traitement local à la pommade soufrée, un traitement au sulfarsénol à doses croissantes. Le 14 juin, après une injection du produit, elle apparaissait fatiguée et geignarde. Le pouls était rapide, la langue vernissée, les gencives sèches et blafardes. Le cavum et le pharynx étaient intacts, mais des ganglions durs, sans périadénite, du volume d'une olive, étaient apparus au niveau des aines et des aisselles. L'examen hématologique donnait alors le résultat suivant :

— Hématies	3.224.000
— Leucocytes	5.580
— Polynucléaires neutrophiles	1 %
basophiles	1
éosinophiles	3
— Lymphocytes	74
— Monocytes	18
— Cellules souches	3

Cette poussée agranulocytaire s'accompagnait d'une exacerbation des signes cutanés, avec apparition d'une pyodermite au niveau des fesses, du cuir chevelu, de la joue. Une ponc-

tion ganglionnaire révélait l'existence de grandes cellules à noyaux irréguliers formés d'une chromatine lâche et dans lesquels on apercevait de nombreux nucléoles polygonaux et à protoplasma légèrement basophile. Dans les jours qui suivirent, cette poussée agranulocytaire persista :

— Hématies.	3.900.000
— Leucocytes.	2.000
— Polynucléaires neutrophiles. .	2 %
éosinophiles. . .	0
basophiles. . .	0,5
— Lymphocytes.	77
— Monocytes.	21
— Myélocytes.	0,5

Toutefois, à la fin juin, la température était revenue à la normale, la rate avait diminué de volume, les lésions cutanées étaient en régression à l'exception de la lésion ulcéro-végétante de la joue. Seuls les ganglions étaient toujours hypertrophiés.

L'examen hématologique donnait :

— Hématies.	3.400.000
— Leucocytes.	6.000
— Polynucléaires neutrophiles. . .	60 %
basophiles. . . .	1
éosinophiles. . .	0
— Lymphocytes.	32
— Monocytes.	7

La malade sortait alors du service.

Le 8 octobre 1948, elle y est ramenée par une ulcération de la région malléolaire droite. Son aspect est tel qu'il semble imposer un diagnostic d'hérédo-syphilis et qu'hospitalisée auparavant au service de chirurgie infantile, la malade y a reçu un traitement bismuthé (bivatol) malgré une sérologie toujours négative. Ce traitement est d'ailleurs resté sans effet.

C'est d'abord l'aspect général de cette malade qui appelle l'attention : chétive, pâle, hypothrophiée, les yeux bridés, elle présente un nez en pied de marmite; les dents sont crénelées, la voûte du palais ogivale; les lèvres portent des cicatrices

radiées semblables à celles qui ont été décrites au cours de l'hérédo-syphilis. Le faciès offre un aspect général hagard, hébété. A 15 ans, cette malade n'est pas réglée et les caractères sexuels secondaires font défaut chez elle. Au niveau du tiers inférieur de la jambe droite, il existe une ulcération torpide, profonde, à bords taillés à pic, à fond irrégulier, sanieux, bourgeonnant, d'aspect général violacé, rouge vineux, à périphérie atrophique et pigmentée.

Sur les deux membres inférieurs, sur l'abdomen et au niveau de la face existent des cicatrices atrophiques, déprimées, stellaires, à périphérie plus ou moins pigmentée. Par ailleurs, la rate percutable sur l'étendue d'une large paume de main, est accessible à la palpation.

En présence de ce tableau clinique, une nouvelle fois est institué un traitement anti-syphilitique énergique par pénicilline (40.000 u.), bismuth (bivatol, 10 injections I. M. comportant chacune les trois quarts de la dose pour adultes).

Une amélioration de l'ulcère de jambe semble alors se produire, mais à la demande de sa famille la malade sort une nouvelle fois du service.

Le 27 mai 1949, elle y est de retour. Son état a peu varié. Toutefois, la malade est réglée, mais de façon irrégulière et peu abondante, les caractères sexuels secondaires apparus sont demeurés frustes. L'ulcère et la splénomégalie persistent dans leurs caractères. Une biopsie pratiquée au niveau des bords de l'ulcère montre l'existence d'une capillarite nécrotique avec phénomène important de transudation dans le derme. L'examen hématologique montrait :

— Hématies.	3.000.000
— Leucocytes.	11.500
— Polynucléaires neutrophiles	73 %
— Lymphocytes.	16
— Monocytes.	11

Résistance globulaire (Dr J.-N. Bolte) :

— sur sang total : début de l'hémolyse 4,2 o/oo; hémolyse totale 3,8 o/oo.

— sur sang déplasmatisé : début de l'hémolyse 4,4 o/oo; hémolyse totale 3,6 o/oo.

Devant ces résultats, on pensa à une splénomégalie primitive avec ulcère de jambe et un traitement à visée pathogénique fut institué : iode (5 gouttes par jour), vitamine C. Les nouveaux examens pratiqués, en octobre 1949, confirmaient les précédents.

— Hématies	4.400.000
— Leucocytes	1.150
— Hémoglobine	90 %
— Plaquettes	188.000
— Polynucléaires neutrophiles	73 %
— Lymphocytes	16
— Monocytes	11

Myélogramme :

— Myéloblastes	1 %
— Promyélocytes	4
— Myélocytes neutrophiles	14,5
— Métamyélocytes neutrophiles	5,5
— Polynucléaires neutrophiles	30
basophiles	0,5
éosinophiles	3
— Lymphocytes	5,5
— Erythroblastes	40

Pas de formes jeunes, pas de mégaloblastes.

Résistance globulaire sur hématies déplasmatisées (docteur Carrière) :

— Début de l'hémolyse	4,8 ‰
— Hémolyse totale	3,8 ‰

A noter l'existence d'un signe du lacet.

Malgré la poursuite du traitement iodé, et après une nette régression de l'ulcère de jambe et de la splénomégalie, une stabilisation des lésions se produit. Il importe cependant d'atti-

rer l'attention sur la nette augmentation du nombre des hématies, passé du chiffre habituel de 3.000.000 à 4.400.000.

Malgré cela, la malade est adressée au service de chirurgie de M. le Professeur Ducuing, en vue d'une splénectomie.

Les examens sanguins pratiqués dans ce service confirment entièrement les résultats antérieurs :

— Hématies.	4.680.000
— Hémoglobine.	63 %
— Valeur globulaire.	0,67
— Leucocytes.	4.400
— Plaquettes sanguines.	25.000
— Réticulocytes.	3,7 %
— Polynucléaires neutrophiles . . .	73 %
éosinophiles. . . .	1,5
— Lymphocytes.	17
— Monocytes.	8
— Moyens mononucléaires.	0,5

Anisocytose peu marquée. Poïkilocytose assez marquée.

Résistance globulaire sur hématies déplasmatisées :

— Début de l'hémolyse.	4,6 ‰
— Hémolyse totale.	3,2 ‰

On note, en outre, l'existence d'un véritable syndrome hémorragipare avec des hémorragies gingivales et nasales, un temps de saignement considérablement allongé, l'épreuve ayant été interrompue à la 37e minute, un temps de coagulation à peu près normal, 9' et un signe du lacet. Facteur Rhésus positif.

La malade subit alors, à titre de préparation opératoire, de petites transfusions sanguines répétées. Malgré cette thérapeutique et bien que le taux des hématies demeure satisfaisant et la formule leucocytaire sensiblement identique, la thrombocytopénie va en s'accusant et le temps de saignement demeure très augmenté. Ce tableau fait différer l'intervention et des séances de radiothérapie sont effectuées sur la région splénique dans le but de réduire un hypersplénisme probable.

Nous donnons, dans le tableau suivant, l'ensemble des examens sanguins pratiqués chez cette malade.

DATE	HÉMATIES	LEUCOCYTES	PLAQUETTES	HÉMOGLOBINE	FORMULE LEUCOCYTAIRE	RESISTANCE GLOBULAIRE
31-V1937..	3.557.000	5.000			P. N. 50 P. C. 7 P. B. 0,5 L. 24 M. 8 Cel. R. 0,5	
					Traitement sulfarsénol	
14-VI-1947.	3.224 000	5.580			P. N. 1 P. E. 3 P. B. 1 L. 74 M. 18 Cel. S. 3	
21-VI-1937.	3.900.000	2.000			P. N. 2 P. E. 0 P. B. 0 L. 77 M. 21 Myélo 0,5	
29-VI-1937.	3.400.000	6.000			P. N. 60 P. E. 0 P. B. 1 L. 32 M. 7	
					Malade sortie du service	
27-V-1949..	3.000.000	11.500			P. N. 73 P. E. 0 P. B. 0 L. 16 M. 11	4 4 °/₀₀ — 3,6 °/₀₀
					Traitement iodé prolongé	
18-X-1949..	4.400.000	1.150	188.000	90 °/₀	P. N. 73 P. E. 0 P. B. 0 L. 16 M. 11	4,8 °/₀₀ — 3,8 °/₀₀
					Malade passée en chirurgie, service M. le P^r DUCUING	
2-XII-1949.	4.680.000	4.400	25.000	63 °/₀	P. N. 73 P. E. 1,5 P. B. 0 L. 17 M. 8 M. M. 0,5	4,6 °/₀₀ — 3,2 °/₀₀
5-XII-1949.					P. N. 55 P. E. 2 P. B. 0,5 L. 21 M. 20,5 Métamy. 1	
12-XII-1949.	4.620.000	2.600		60 °/₀	P. N. 71,5 P. E. 0 P. B. 0,5 L. 17,5 M. 9,5 Métamy. 1	

Bien que, malheureusement encore incomplète, cette observation d'ulcère de jambe au cours d'une splénomégalie met particulièrement en lumière deux points : une difficulté essentielle de diagnostic, l'ulcère syphilitique, et d'autre part, la possibilité de splénomégalies avec ulcère de jambe, en dehors des splénomégalies hémolytiques. Elle ouvre ainsi la voie aux hypothèses pathogéniques et aux thérapeutiques qui en sont la conséquence. Elle pose le problème des splénomégalies dites primitives.

Elle nous permet donc de passer une revue générale de la question des ulcères de jambe des splénomégalies en insistant sur quelques points particuliers : difficulté de diagnostic avec la syphilis; possibilité d'ulcère de jambe des splénomégalies en dehors des splénomégalies hémolytiques; difficulté de déterminer la nature étio-pathogénique de cet ulcère et de la splénomégalie concomitante.

Les faits cliniques

Lorsque Nanta et Pinoy signalèrent la fréquence des ulcères de jambe dans les splénomégalies algériennes (53), ils attirèrent d'emblée l'attention sur le véritable syndrome « anémie, splénomégalie, ulcère de jambe » paraissant s'individualiser assez nettement et que l'on trouve, en fait, pratiquement réalisé dans presque toutes les observations d'ulcères des splénomégaliques. Ainsi se trouvent réunis un ensemble de signes cliniques d'une part, hématologiques d'autre part.

I. — Signes cliniques

Cliniquement, l'ulcère est souvent au premier rang des préoccupations de ces malades par sa ténacité désespérante et parfois son caractère douloureux. Il fait de ces malades des malades dermatologiques. Notre observation montre que, cliniquement, il existe un ulcère des splénomégaliques, que la splénomégalie soit hémolytique ou non. Dans les deux cas, ses caractères sont identiques.

En général, cet ulcère se creuse sur un membre sain. D'autres fois, cependant, on le voit se développer au niveau d'une lésion cutanée préexistante, semblant alors se substituer à elle (Lombard et Nanta (40), Goinard (26).

Lenègre, G. Lévy-Coblentz et F. Lubas (39) donnent une excellente description de cet ulcère dans un cas de splénomégalie hémolytique : « ulcères bilatéraux et approximativement symétriques qui évoluent très lentement, s'accompagnant de douleurs spontanées et provoquées très vives, se cicatrisant avec peine pour se rouvrir capricieusement et sans raison apparente. D'abord situés au tiers moyen de la face interne des jambes, ils se déplacent lentement, descendant le long des membres inférieurs, pour intéresser successivement les gouttières rétro-malléolaires interne et externe, et finalement le

dos des pieds... L'ulcération n'est pas très creusante. Elle est, dans sa plus grande partie, recouverte par une croûtelle noirâtre, nécrotique qui, une fois enlevée, laisse à nu une surface sphacélique, sanieuse et saignotante. Les bords de l'ulcère sont nets, arrondis ou circulaires, presque tracés au compas. Ils ne sont pas décollés, mais un peu surélevés et saignant facilement... Le rebord cutané de l'ulcère, plus ou moins saillant, se continue avec une peau profondément altérée, granuleuse par places, le plus souvent rêche, scléreuse et parcheminée, de coloration brunâtre et violacée, du fait d'un mélange de cyanose et de pigmentation auréolaire témoignant de vieilles lésions cicatrisées. »

Dans notre cas cependant, la symétrie et le caractère douloureux de l'ulcération faisaient défaut. La bilatéralité des lésions est d'ailleurs loin d'être constante et, sur la moyenne des observations publiées, n'a été observée qu'une fois sur trois ou sur quatre. Les caractères essentiels de l'ulcère paraissent alors être les suivants :

— prédilection pour la partie inférieure de la jambe et les pieds;

— bords nets et à pic, parfois durs et surélevés, d'autres fois plats et simplement découpés;

— fond sanieux, bourgeonnant, à tendance nécrotique et hémorragique, faiblement suppurative, d'aspect général uniformément violacé;

— présence autour de l'ulcère d'une zone érythémato-pigmentée, parfois atrophique.

Chez un malade de Tapie et Bertrand, dont l'observation est rapportée dans la thèse de Barthe (3), l'ulcération restreinte se présentait comme un orifice fistulaire, mais les bords à pic, le fond bourbillonneux, l'absence de tendance à la cicatrisation la rapprochaient du type décrit.

Il apparaît cependant que certaines lésions doivent être tenues pour des équivalents de l'ulcère de jambe. On a pu assister à la régression spontanée d'un ulcère paraissant aboutir à sa guérison, mais il laissa après lui une cicatrice sidérosique dont l'examen histologique montra que le processus pigmentaire était encore évolutif. On peut donc tenir cette pig-

mentation sidérosique de la peau pour un équivalent de l'ulcère (Gadrat et Bazex (19). Assez souvent, peuvent ainsi se rencontrer un ulcère de jambe d'un côté, une cicatrice sidérosique de l'autre. Il semble également que l'on doive tenir pour des équivalents de l'ulcère de jambe certains ulcères chroniques siégeant en un autre point de l'organisme et qui apparaissent liés à la splénomégalie. Un malade du Professeur Dalous (48) présentait ainsi un ulcère chronique de bouche avec une splénomégalie. Les deux disparurent par le traitement iodé. Chez un malade dont Goinard (26) rapporte l'observation, l'ulcère siégeait au niveau du pubis. Il s'agissait, il est vrai, dans les deux cas, de splénomégalies hémolytiques. Peut-être doit-on aussi considérer comme des équivalents les lésions ulcéreuses qui, chez la malade dont nous avons rapporté l'observation, ont précédé l'ulcère de jambe et qui ont donné lieu à des cicatrices pigmentées.

La splénomégalie que l'on trouve toujours, à un moment donné, associée à l'ulcère de jambe, est d'importance clinique fort variable. Parfois simplement percutable sur une petite surface, la rate peut, en d'autres occasions, atteindre un volume considérable. Son poids varie de 800 gr. à 4 et 5 kg. Chez le malade de Lenègre, G. Lévy-Coblentz et F. Lubas, âgé de 37 ans, la rate pesait 4 kg. 850 et mesurait 26 centimètres de largeur (39). Son aspect est aussi variable. Généralement le bord antérieur, lorsqu'il est accessible à la palpation, apparaît net, mobile et la rate est indolente; mais d'autres fois la surface est irrégulière, bosselée et la rate est douloureuse ou gênante par son volume. Il ne manque pas d'intérêt d'étudier les rapports de la splénomégalie et de l'ulcère de jambe dans leur date d'apparition. Comme le notait Astorg dans la conclusion de sa thèse (2) : « Les manifestations cutanées au cours des diverses splénomégalies apparaissent, selon les cas, avant ou pendant l'évolution de la maladie splénique. » Chez le malade de Tapie et Bertrand (3), l'ulcère de jambe est apparu au cours de son hospitalisation pour splénomégalie Aussi rarement, une lésion cutanée a paru servir nettement de porte d'entrée à la splénomégalie (Lombard et Nanta (40), P.-E. Weill, Grégoire et Flandrin (71). La plupart des observations, d'ailleurs, manquent de netteté sur ce point et lorsque le malade est examiné, splénomégalie et ulcère de jambe coexistent. Du reste, et du point de vue évolutif, cette spléno-

mégalie présente la même persévérance et la même ténacité désespérante que l'ulcère de jambe.

L'observation rapportée permet de joindre au tableau clinique des signes par ailleurs inconstants : la légère hépatomégalie, les adénopathies sans périadénite et enfin, l'hypotrophie générale, le retard pubertaire et des caractères sexuels secondaires qu'il faut mettre sur le compte de l'anémie.

Au terme évolutif de la maladie, comme dans la maladie de Banti, on peut voir réalisé un véritable syndrome cirrhotique avec ascite et hémorragies.

II. — Signes hématologiques

Au syndrome clinique se trouve associé un véritable syndrome hématologique. L'anémie en est l'élément essentiel. C'est, en règle, une anémie hypochrome et normocytique. Souvent cependant, s'observent une légère anisocytose et une microcytose. Dans le cas de Lasch (35), il s'agissait d'une anémie biermérienne. Cette anémie est souvent assez importante; le plus souvent, le nombre des hématies se situe autour de 3.000.000.

Comme la splénomégalie et l'ulcère de jambe, peut-être plus encore, l'anémie revêt une évolution d'une remarquable chronicité. Il faut noter que, dans les splénomégalies non hémolytiques, on ne semble pas assister à ces grandes poussées de déglobulisation que l'on peut voir lors de la maladie hémolytique. Chez la malade dont nous avons rapporté l'observation, le chiffre des globules rouges s'est toujours maintenu autour de 3.000.000 à 3.500.000 par mm³. Toutefois, cette anémie ne peut être tenue pour absolument constante. Il existe au moins deux cas d'ulcères chroniques de jambe avec splénomégalie et polycythémie (Rau et collaborateurs (60).

Ces cas cependant apparaissent comme assez exceptionnels et les autres stigmates sanguins sont certainement beaucoup plus inconstants.

Une leucopénie est fréquente (3.000 dans un cas de Tapie et Bertrand (3), 2.750 dans un cas de Gendel (24). C'est souvent une granulopénie.

Cependant cette leucopénie est très inconstante et, chez un même malade, peut laisser place, à un moment donné, à une

leucocytose. Chez notre malade, le chiffre des leucocytes, qui avait atteint 2.000 monta, à un certain moment, à 11.500. Il paraît également intéressant de noter la fréquence d'une thrombocytopénie. Chez notre malade le taux des plaquettes descendit de 188.000 à 25.000 par mm³, alors que le temps de soignement augmentait dans des proportions considérables.

Chez un malde de Gendel (24), le chiffre des plaquettse ne dépassait pas 60.000. Par contre, chez un autre malade du même auteur, il excédait 1.000.000. Les réticulocytes existent en nombre normal (2 à 3 %). Les hématies nuclées font, en général, défaut.

Les stigmates d'hémolyse manquent par ailleurs, et en dehors de l'absence de réticulocytose, il faut surtout noter une résistance globulaire normale, même sur hématies déplasmatisées. Par contre, en dehors des splénomégalies hémolytiques, les observations demeurent muettes sur les chiffres de la cholestérolémie et de la bilirubinémie.

Le myélogramme n'apporte pas, dans la règle, de renseignement bien nouveau. On peut cependant y noter une réaction érythroblastique parfois importante. Le splénogramme, rarement pratiqué, donne des renseignements superposables. Enfin, chez plusieurs malades, a été noté un signe du lacet traduisant une nette fragilité capillaire.

Diagnostic

En principe, l'association ulcère chronique de jambe, anémie, splénomégalie avec absence de signes d'hémolyse, assure le diagnostic. Encore faut-il, en présence de l'ulcère de jambe, songer à rechercher les autres signes et à établir le rapport entre eux. En pratique, des difficultés s'élèvent sur ce point et longtemps la malade dont nous rapportons l'observation a été considérée comme une hérédo-syphilitique. En fait, ce sont les deux grands diagnostics qui peuvent se poser : le premier sur le plan différentiel, le second simplement sur le plan étiologique.

I. — Les diagnostics secondaires

Lorsque la triade n'est pas au complet, que l'ulcère de jambe et, à plus forte raison l'un des équivalents décrits se trouvent isolés, le diagnostic peut demeurer en suspens jusqu'à l'apparition de la splénomégalie ou même sa découverte clinique.

Il est cependant des diagnostics qui ne peuvent guère se discuter. La torpidité et le caractère douloureux de l'ulcération pourraient faire penser à un ulcère tuberculeux si les bords décollés, anfractueux, le fond violacé, atone, peu bourgeonnant de ces lésions pouvaient se retrouver ici. Les bords irréguliers et saillants, le fond induré, la dureté ligneuse de l'ulcère néoplasique l'écartent de la même façon.

A plus forte raison ne se discutent guère des ulcérations rares, telles que celles du mycosis fongoïde, de l'érythème induré de Bazin, qui surviennent au surplus dans des cadres bien particuliers, comme d'ailleurs l'ulcère phagédénique des pays chauds, l'ulcère du bouton d'Orient et le léprome cutané, lesquels n'appartiennent pas à nos climats.

Il est plus intéressant de noter les analogies que peuvent

présenter les ulècres qui nous occupent avec certains ulcères trophiques des affections nerveuses, bien que le contexte clinique soit alors assez riche pour imposer le diagnostic. Peu discutables paraissent également les ulcérations cutanées traumatiques, bien que de tels ulcères se présentent, dans quelques observations, véritablement comme la porte d'entrée de la splénomégalie (Lombard et Nanta (40), P.-E. Weill, Grégoire et Flandrin (71).

Certains diagnostics, cependant, pourraient être envisagés. C'est ainsi un aspect tout à fait analogue que peuvent présenter les ulcères de la capillarite thrombosante et nécrosante. Il n'est pas sans intérêt de noter à ce propos que, dans l'observation rapportée, l'examen histologique d'un fragment prélevé sur les bords de l'ulcère a pu mettre en évidence des lésions de capillarite nécrotique. C'est un processus de thrombose capillaire qui a été mis à l'origine des ulcères de jambe de l'anémie à globules falciformes du noir américain. Mais la capillarite thrombosante et nécrosante est une affection fébrile et douloureuse; il existe des plaques de purpura, cyanotiques et un halo érythémateux cerne des lésions de nécrose multiples, superficielles et qui, surtout, cicatrisent spontanément en deux à trois mois.

Les lésions cutanées mycosiques sont, le plus souvent, assez différentes, bien que l'on ait pu considérer au moins certains ulcères de jambe des splénomégaliques comme une véritable ulcération mycosique. La sporotrichose peut donner des ulcérations de deux types : le chancre sporotrichosique, d'évolution également torpide, mais trop superficiel pour prêter à confusion, et surtout, des gommes sporotrichosiques hypodermiques ulcérées qui revêtent parfois un aspect syphiloïde trompeur. Il existe toutefois à la périphérie des réactions lymphangitiques souvent assez nettes pour aiguiller d'emblée le diagnostic.

Dans sa forme typique, la lésion actinomycosique présente un autre aspect : il s'agit, à l'origine, d'un placard infiltré qui se développe, adhère à la peau qui s'amincit et se crée un trajet fistuleux donnant passage à une sérosité contenant tôt ou tard des grains actinomycosiques. De plus, les lésions ont tendance à se développer dans la profondeur et peuvent atteindre le squelette, ce qui n'est généralement pas observé dans les ulcères des splénomégalies. Cependant, au niveau des mem-

bres, ont pu s'observer des lésions atypiques prenant un aspect lupique ou parfois syphiloïde et soulevant alors, de par leur aspect et leur marche traînante, des problèmes de diagnostic ardus

Certaines lésions d'aspergillose cutanée pourraient plutôt prêter à confusion; il s'agit d'ulcérations arrondies, à bords taillés à pic, à fond hémorragique, entourées d'une zone pigmentaire, analogie pouvant être d'un apport certain pour la théorie pathogénique faisant de l'ulcère de jambe des splénomégalies la porte d'entrée ou une lésion mycosique secondaire. C'est surtout pour cela qu'il était intéressant d'envisager ce diagnostic, car il s'agit, en réalité, de types de lésions bien rares à ce niveau.

Les ulcères phlébitiques dont le pourtour est ovalaire, régulier, comme tracé au compas, dont les bords sont taillés à pic et entourés d'une peau rouge, violacée, cyanosée, pourraient ainsi prêter à confusion si la phlébite passait inaperçue.

L'ulcère variqueux, assez proche, est intéressant à discuter par sa fréquence même. Il s'agit, en général d'ulcères peu profonds, à bords plus irréguliers, descendant souvent en pente douce. Ce sont des ulcères peu douloureux, mais surtout leur périphérie présente des troubles trophiques importants et de grosses formations variqueuses. En réalité, leur aspect est très souvent analogue et les formations variqueuses portant essentiellement sur les troncs veineux profonds, peuvent alors parfois n'être pas évidentes. C'est ainsi que, chez une malade de Gendel (24) un tel diagnostic fut d'abord porté, une syphilis ayant été sérologiquement écartée, et malgré l'absence de varicosités visibles. D'ailleurs ces ulcères variqueux se rapprochent souvent et parfois se confondent avec les ulcères syphilitiques.

II. — Les diagnostics essentiels

Les ulcères syphilitiques

Ceux-ci constituent le gros diagnostic. Tous ceux que nous venons d'envisager apparaissent, en effet, surtout théoriques. Pratiquement, c'est le diagnostic qui se pose dans presque tous les cas et qui, dans notre observation, s'est trouvé assez longuement maintenu. C'est que, en présence d'un ulcère de

jambe chronique, surtout s'il est traînant, rebelle aux thérapeutiques usuelles, l'existence d'une grosse rate et d'une anémie peut éliminer les autres diagnostics, elle ne suffit pas à éliminer la syphilis. Celle-ci peut réaliser, en effet, un tableau exactement superposable à la fois sur le plan local et sur le plan général.

Localement et comme le dit M. le Professeur Nanta (40), à propos de l'un de ses malades : « L'aspect syphiloïde de cette ulcération est si frappant que, dans la plupart des cas, le diagnostic clinique, sans être discuté tant soit peu, a été celui d'une syphilis tertiaire ». Poussant les choses à l'extrême, on est allé jusqu'à dire que toute ulcération de la face externe de la jambe est suspecte de spécificité. Il ne saurait s'agir ici d'accidents primaires, tout à fait exceptionnels à ce niveau, ni d'accidents secondaires à type de syphilides tuberculo-ulcéreuses ou de syphilides ecthymateuses qui, d'aspect tout différent, s'intègrent en outre dans un riche contexte clinique et biologique. Nous voulons parler des ulcérations de la syphilis tertiaire et il faut bien avouer que l'aspect clinique évoque d'abord ce diagnostic : « Ulcération ovalaire, torpide, profonde, à bords taillés à pic, irréguliers, sanieux, bourgeonnants, à périphérie atrophique et pigmentée. » Ne croirait-on pas lire la description d'une lésion ulcéreuse syphilitique typique et ces cicatrices pigmentées que laissent après elles ces ulcérations, n'évoquent-elles pas la syphilis ?

En 1925, Favre, Contamine et Martin ont même soutenu qu'en l'absence de tout contexte syphilitique, en l'absence de toute sérologie positive, l'existence autour de l'ulcère d'une zone de dermite pigmentaire suffisait pour en démontrer l'origine syphilitique.

Dans notre observation, il n'était pas jusqu'à ces ulcérations de types divers et réparties en des points différents, notamment au niveau du visage, qui n'évoquent la syphilis ; lésions pustulo-ulcéreuses à bords polycycliques ou ovalaires taillés à pic, siégeant sur une zone éruptive, lésions ulcéro-végétantes, lésions prurigineuses, lésions ulcéreuses pures surtout.

Il ne faut donc pas s'étonner que, dans la plupart des cas d'ulcères de jambe des splénomégalies on ait eu d'abord recours au traitement antisyphilitique et ceci est d'autant plus vrai que ce diagnostic peut sembler se confirmer même sur le

plan général. C'est ce qui s'est produit chez notre malade. La splénomégalie qui peut être considérable et l'hépatomégalie font partie des signes usuels de l'hérédo-syphilis. Si on y joint l'aspect général de la malade, son visage mal expressif aux lèvres épaissies, marquées de cicatrices radiaires, au nez en pied de marmite, aux dents crénelées, son hypotrophie générale, son retard pubertaire et ces adénopathies sans caractère nettement défini, non empâtées qu'elle présentait au niveau du cou et des aines, n'est-il pas naturel d'évoquer aussitôt la syphilis ?

Il est, en effet, assez remarquables que ces splénomégalies avec ulcère de jambe frappent avant tout des sujets jeunes et un tel tableau, à un tel âge, doit faire d'abord penser à l'hérédo-syphilis.

Cependant, et même chez l'adulte, des tableaux de syphilis tertiaire avec hépato et splénomégalie peuvent se trouver réalisés. Comme conclut Rousseau dans sa thèse sur la syphilis tertiaire de la rate : « La rate, dont l'hypertrophie est un des signes importants de la syphilis héréditaire et fait partie, en règle générale, du tableau de la période initiale de la syphilis acquise, peut être atteinte soit isolément, soit de façon prédominante au cours de la période tertiaire. »

L'aspect n'est pas toujours typique et, à côté de la gomme de la rate, de la splénomégalie fébrile, de la rate et du foie ficelés, De Gennes a décrit des formes hypersplénomégaliques où une hypertrophie hépatique modérée coïncide seulement avec une splénomégalie énorme. Enfin, certains syndromes de Banti appartiennent à la syphilis (Degennes-Rieux). Ajoutons que cette splénomégalie syphilitique s'accompagne d'anémie. Il est alors aisément concevable que lorsqu'un ulcère de jambe syphilitique apparaît dans un tel tableau, le diagnostic se présente comme particulièrement ardu.

Comment peut-il être résolu ? Remarquons, au point de vue clinique, que le siège d'élection de l'ulcère syphilitique est au niveau du tiers inférieur de la face externe de la jambe. Souvent l'ulcère des splénomégaliques en occupe la face interne et, chez la plupart des auteurs se trouve notée la tendance de ces ulcères à évoluer vers les pieds. Cet argument topographique conserve malgré tout une bien faible valeur auprès de la similitude d'aspect. M. le Dr Bazex met cependant en lumière un point très particulier : l'ulcère de

jambe des splénomégalies présente sur son fond des lésions nécrotiques uniformément violacées ou rouge vineux; on n'y note jamais ces parties de nécrose blanche, particulières aux ulcères syphilitiques.

Sur le plan étiologique, l'absence d'antécédents de syphilis doit être notée, antécédents personnels (notion de contage, accidents primaires et secondaires) et antécédents héréditaires s'il y a lieu. La malade dont nous rapportons l'observation avait des parents et cinq frères en bonne santé, n'ayant jamais présenté aucun des stigmates de la maladie.

La preuve biologique de la syphilis manque et les examens histologiques, nous l'avons vu dans notre observation et nous le verrons dans le chapitre consacré à l'anatomie pathologique, ne permettent pas non plus de retenir la syphilis. Aucun de ces arguments cependant ne demeure absolu. Une syphilis associée peut se voir. Les deux observations I et XV de la thèse de Goinard (26) concernaient des sujets présentant une réaction de Wassermann positive et Maitre R. (41), dans sa thèse sur les ulcères de jambe, distingue deux espèces d'ulcères syphilitiques; d'une part, ceux qui s'intègrent dans le tableau d'une syphilis cliniquement démontrée, et d'autre part, ceux qui demeurent l'unique témoin d'une syphilis latente. D'ailleurs pour P. E. Weill, une très grosse rate peut s'accompagner d'un B. W. positif, sans qu'on ait le droit de dire syphilis.

On demande alors son appui à l'action du traitement antisyphilitique d'épreuve, et c'est lui, en fait, qui dans bien des cas est venu trancher un diagnostic litigieux ou faire abandonner, comme dans notre observation, un diagnostic auquel on se rattachait malgré tout.

Les ulcères de jambe syphilitiques demeurent, en effet, toujours sensibles à ce traitement. Les ulcères de jambe des splénomégaliques y résistent. Nous ne parlons pas, bien entendu, du traitement iodé ou ioduré qui, nous le verrons, ne saurait, dans le cas présent, être pris comme test.

De rares observations probantes (Goinard) signalent même, par le traitement, une disparition des stigmates syphilitiques et la persistance de l'ulcère. Chez notre malade, le traitement au stovarsol, bien loin de faire régresser son ulcère, a entraîné une véritable flambée de ses lésions cutanées et une augmentation de la splénomégalie à la faveur

d'une poussée agranulocytaire. Pénicilline et bismuth n'ont pas eu non plus de résultat probant.

Ainsi apparaît l'analogie morphologique qui existe entre l'ulcère de jambe des splénomégalies et l'ulcère syphilitique, à ce point que, souvent, on n'abandonne ce dernier diagnostic qu'à contre-cœur, lorsque la preuve de la syphilis ne peut être faite réellement, ni par les antécédents, ni par la sérologie, ni par le traitement d'épreuve.

L'observation rapportée montre bien cependant que, dans ce cas, et lorsque se présente le tableau « anémie, splénomégalie, ulcère de jambe », on ne doit pas avoir scrupule à le faire.

Les splénomégalies hémolytiques

Si l'ulcère de jambe syphilitique apparaît comme sans rapport direct avec la splénomégalie, il n'en va sans doute pas de même de l'ulcère de jambe observé au cours des splénomégalies hémolytiques, identiques à celui des splénomégalies non hémolytiques et c'est seulement sur le plan étiologique qu'il faut placer ce diagnostic.

L'anémie à globules falciformes du noir américain est trop particulière pour prêter à discussion, mais à propos de l'observation rapportée, il nous a paru, en effet, intéressant de faire une distinction sur laquelle les auteurs n'ont, en général, guère insisté jusqu'ici. Il est bien certain que la plupart des observations rapportées d'ulcères de jambe au cours des splénomégalies appartiennent à la maladie hémolytique et c'est une hypothèse qu'il fallait soulever chez notre malade. Plusieurs arguments cependant l'ont faite écarter.

Il n'existait pas dans la famille de cas analogue évident. Toutefois, un examen sanguin pratiqué systématiquement chez une sœur de la malade, mettait chez elle en évidence un signe du lacet et une légère polynucléose, mais le nombre des hématies était normal.

Cliniquement, la malade se présentait comme une anémique; elle n'était pas subictérique. Jamais chez elle on n'a pu noter les accidents évolutifs de la maladie hémolytique; jamais elle n'a présenté de paroxysmes splénalgiques; toujours le taux des hématies est demeuré stabilisé aux environs

de 3.000.000 à 3.500.000. Ce n'est qu'après institution d'un traitement iodé que ce chiffre a atteint 4.400.000 en octobre 1949, puis 4.680.000 en novembre. On n'a donc pas noté de crise de déglobulisation et la seule crise fébrile tachycardique avec atteinte impressionnante de l'état général que l'on ait observé en 1937 était due seulement à une poussée agranulocytaire, à la suite d'un traitement au sulfarsénol et le nombre des hématies n'avait d'ailleurs pas été influencé.

En fait, importait surtout l'absence des stigmates hématologiques de la maladie hémolytique. A trois examens différents, la résistance globulaire s'est avérée normale et sur hématies déplasmatisées. C'est là un stigmate que l'on peut considérer comme essentiel bien que, pour Chabrol et pour Debré (11) il ne soit pas indispensable au diagnostic et selon Lamy (33) : « La constatation d'une résistance globulaire normale ne permet en aucune façon d'écarter le diagnostic de maladie hémolytique ».

La réaction érythroblastique (40) dans la moelle sternale ponctionnée pouvait ainsi apporter une indécision du diagnostic, mais on notait l'absence de formes jeunes, de mégaloblastes et, surtout dans le sang, l'absence de microcytose, de myélocytes et d'hématies nuclées et un nombre de réticulocytes normal; tous éléments que R. Debré et M. Lamy (11), G. Sée et Mme S. Schrameck (62) considèrent comme absolument essentiels (*Ann. de Méd.*, t. XL, n° 3, oct. 1936). Il y a nous semble-t-il, tout un faisceau de stigmates suffisants pour que l'on puisse écarter l'existence d'une maladie hémolytique encore que la recherche de la cholestérolémie et celle de la bilirubinémie n'aient pas été pratiquées dans notre cas.

Il s'agissait ainsi d'un ulcère de jambe au cours d'une splénomégalie non hémolytique. Le fait mérite d'être noté et l'on n'a peut-être pas assez songé, dans plusieurs cas, à éliminer une maladie hémolytique ou du moins une splénomégalie hémolytique trop aisément admise. C'est en réalité un diagnostic dont Mme S. Schrameck, dans sa thèse (62), soulignait déjà la difficulté. « Plus complexe encore est le diagnostic des affections qui, soit dans leur forme typique, soit dans leur forme incomplète se traduisent essentiellement par une splénomégalie. Le diagnostic le plus difficile peut-être est celui qui se pose dans les affections du type maladie de Banti.

La splénomégalie a les mêmes effets heureux que dans la maladie hémolytique. Le caractère familial peut exister ».

Cependant, si du point de vue clinique et peut-être étiologique, la distinction entre ulcère de jambe des splénomégalies hémolytiques et non hémolytiques apparaît artificielle, on peut contester l'intérêt pathogénique de cette distinction. Plusieurs cas d'ulcères de jambe au cours de splénomégalies non hémolytiques pouvant être, par ailleurs, groupés.

Anatomie pathologique

I. — L'Ulcère

Il faut reconnaître que l'examen histologique de l'ulcère lui-même par biopsie pratiquée sur ses bords ou sur son fond, n'a pas, dans les diverses observations, apporté d'éléments essentiels. La description la plus complète est donnée dans un cas d'ulcère de jambe de splénomégalie algérienne : « L'épiderme, irrégulièrement hypertrophié, cesse brusquement au niveau de l'ulcération où il est remplacé par une sorte de fausse membrane formée par le tissu du derme papillaire en nécrose fibrinoïde. Dans les mailles de cette fausse membrane, de très nombreux leucocytes polynucléaires altérés. Dans le derme, néoformations capillaires considérables avec hémorragies intersticielles anciennes et récentes, réalisant un véritable purpura chronique. Nombreux hystiocytes bourrés de granulations d'hémosidérine. Quelques plasmocytes. Réseau élastique presque complètement détruit. »

Dans certaines observations est notée simplement la présence d'un tissu de granulation (Mlle Lemaire). Dans le cas qui nous intéresse est soulignée l'existence d'un véritable processus de capillarite nécrotique. Dans l'ensemble, il faut retenir les points suivants :

— fréquence d'un processus de capillarité nécrotique qui semble, en somme, être la lésion essentielle;

— possibilité d'un tissu de granulation;

— absence de toute lésion spécifique.

II. — La rate

Toute lésion spécifique faisant défaut au niveau de l'ulcère il est intéressant de considérer quelles sont les lésions spléniques..

La rate est hypertrophiée de façon constante. Son poids et son volume sont fort variables. Il en est de même de l'aspect.

Parfois, le tissu splénique semble normal. D'autres fois, on y reconnaît le tissu scléro-hypertrophique des rates de la maladie de Banti. Dans le cas de Tapie et Bertrand (3), c'est l'examen histologique de la rate qui permit de porter un diagnostic de lymphogranulomatose bénigne. D'ailleurs, il apparaît que, dans la plupart des cas, se retrouvent, au niveau de la rate, des lésions granulomateuses qui prennent parfois le type de nodules de Gandy-Gamna. Il serait fort intéressant de connaître si, à leur niveau, peuvent se retrouver les filaments mycéliens que différents auteurs (Nanta et Pinoy (53), P. E. Weill (71), Hortolomei et Burghele (29), Askanasy, etc...) ont reconnu dans le cas des splénomégalies d'apparence primitive. Les critiques véhémentes de Langeron (34) à ce sujet, n'ont jamais été démonstratives.

Notre observation demeure malheureusement muette sur ce point, la splénectomie n'ayant pas été pratiquée.

Etiologie

On ne saurait dissimuler que les cas d'ulcères de jambe avec splénomégalie non hémolytique demeurent exceptionnels et la littérature médicale ne nous en fournit que quelques bien rares cas.

Encore que ceux-ci apparaissent assez différents entre eux, il nous a semblé que l'on pouvait les ranger en deux groupes. Dans le premier groupe, il s'agit de cas où aucune origine bactérienne ou parasitaire de la splénomégalie n'a pu être déterminée. De tels cas se présentent comme de véritables maladies du sang. Dans le second groupe, nous rangeons le cas où une origine bactérienne ou parasitaire patente ou probable apparaît et il nous faut d'ailleurs noter d'emblée que ces bactéries ou parasites semblent tous appartenir à une espèce particulière : les mycobactéries.

Maladies du sang

A première vue, de tels faits ne semblent guère étonnants puisque les ulcères de jambe où la cicatrice sidérosique qui leur fait suite s'observent selon Dings et Ching (13), chez 73 % des adultes atteints d'anémie à globules falciformes et selon Taylor (68), 6,5 % des malades atteints de maladie hémolytique présentent de tels ulcères. Rau et ses collaborateurs (60) rapportent aussi le cas d'une malade atteinte de polycythémie hémolytique et qui présentait des ulcères à la partie inférieure des jambes. Les cas où le caractère hémolytique de l'anémie fait défaut sont cependant plus rares.

Lasch (35) rapporte un cas unique, à notre connaissance, d'ulcère de jambe dans l'anémie pernicieuse. Son malade présentait, au voisinage de la cheville, des ulcérations assez profondes, bilatérales et symétriques de l'étendue d'à peu

près la paume d'une main. Les varices faisaient défaut. Le malade présentait le tableau typique d'une anémie pernicieuse avec un léger subictère, une achylie presque absolue à l'épreuve de l'histamine, une glossite, une anémie macrocytique et une moelle mégaloblastique avec un index colorimétrique élevé. La rate était légèrement hypertrophiée.

On institua un traitement par l'extrait de foie, lequel entraîna une réaction réticulocytaire au cinquième jour et la guérison complète de l'ulcère.

Witt (72) rapporte le cas de deux malades atteints d'un purpura idiopathique thrombocytopénique compliqué d'un ulcère de jambe indolore.

Le premier de ces malades était une femme âgée de 21 ans, atteinte depuis neuf ans d'un purpura thrombocytopénique. A la sixième année de son évolution apparut un ulcère sur la jambe droite. Par la suite, celui-ci guérit, moins rapidement que le purpura. D'ailleurs, les deux reparurent ultérieurement pour disparaître encore.

Le second malade était un jeune homme de 16 ans présentant un passé avec des hémorragies et des saignements exagérés. Depuis huit ou dix ans, il présentait un ulcère de jambe chronique : on enleva sa rate. Elle pesait 122 grammes et il n'y eut d'ailleurs pas de changement de l'état général ni de l'ulcère de jambe après la splénectomie.

Witt déclare aussi que les ulcères de jambe peuvent apparaître dans la maladie de Gaucher. Nous n'avons cependant pu découvrir dans la littérature médicale l'exemple d'un tel fait.

Plusieurs cas paraissent se rattacher à un syndrome de Banti. Nous apportons ici la traduction approximative d'un cas de Gendel récemment publié (24).

Un blanc de 60 ans n'avait pas présenté d'affection notable jusqu'en automne de l'année 1941, époque où il fut admis à l'hôpital dans le coma avec une légère raideur de la nuque. La rate fut trouvée hypertrophiée. L'examen du liquide céphalo-rachidien le montra xantochronique et hypertendu. Le bilan sanguin mit en évidence une pancytopénie et l'on porta le diagnostic d'hémorragie sous-arachnoïdienne due à une affection sanguine de type inconnu. On institua un traitement symptomatique avec des transfusions de sang dont le résultat

fut de ramener progressivement le malade à la conscience et de faire cesser l'hémorragie.

Quatorze jours après, la nature de la dyscrasie n'était pas élucidée et le malade rentra chez lui, à plusieurs centaines de milles de là.

Bien qu'on lui ait conseillé de revenir pour voir où il en était de sa convalescence, le malade fut perdu de vue jusqu'en décembre 1946, époque où il consulta un urologue pour une hématurie qui débuta en novembre 1946 et persista de quatre à six semaines. On ne put trouver aucune cause locale du saignement et, par contre, une pancytopénie fut notée.

L'étude des antécédents révéla que, vers sept ans, le malade avait subi une extraction dentaire à la suite de laquelle il présenta une hémorragie sévère qui nécessita une transfusion de sang. Le père du malade aurait eu une hémoptysie probablement due à une affection indépendante de la tuberculose. A la suite d'une extraction dentaire, une sœur présenta un épisode de saignement sévère.

L'examen clinique montre un homme obèse, dont la tension artérielle est de 14/8. Le cœur et les poumons sont normaux. On ne trouva pas d'adénopathies. L'abdomen était très difficile à palper, en raison de l'extrême obésité, mais la rate pouvait être perçue sur l'étendue de trois doigts au-dessous du rebord costal. Il existait un ulcère superficiel d'environ 4 cm. sur 6 sur la face antérieure de la jambe droite, juste au niveau des malléoles. On ne nota pas de varicosités. Les numérations globulaires sont rassemblées dans le tableau qui suit cette observation. Une ponction sternale révéla une hyperplasie non spécifique de la moelle; le malade fut traité par des transfusions répétées et sembla légèrement amélioré. Il regagna son foyer pour revenir, le 14 mars 1947, dans un état comateux.

On put obtenir la notion d'un traumatisme cranien deux semaines avant l'admission à l'hôpital. La ponction lombaire retira un liquide sanglant qui devint clair avant la fin de l'écoulement. Le malade fut traité par des inhalations d'oxygène et mis à la pénicilline. La température atteignit progressivement 106 degrés Farenheit au troisième jour de son hospitalisation où il mourut le 16 mars 1947.

L'autopsie fut pratiquée par le Dr Golden (*Baptist Memorial Hospital*, Memphis Tennesse), le jour même. Le compte

rendu nécropsique signale la présence de l'ulcère de jambe précédemment noté sur la partie inférieure de la jambe droite, mesurant approximativement 10 cm. de long, sur 4 cm. de large. Il n'y avait pas d'hémorragie intracranienne mais on nota de nombreux piquetés hémorragiques sur le tractus intestinal et sur l'estomac et les intestins furent trouvés remplis d'un liquide hémorragique. Il existait des varices œsophagiennes. Le foie (1.140 gr.) révéla un aspect cirrhotique typique et la rate (800 gr.) présentait un état congestif. Le diagnostic anatomique final fut celui de cirrhose du foie avec occlusion portale, splénomégalie à type d'hypertension portale, varices œsophagiennes et hyperplasie médullaire.

DATE	HÉMATIES	LEUCOCYTES	PLAQUETTES	HÉMOCLOBINE	FORMULE LEUCOCYTAIRE
8-X-1941 ..	2.920.000	3.050		10,0	P N. 62 L. 23 M. 1 E. 6 My. 8
12-X-1945..	3.040.000	2.750	94.000	10,5	
15-X-1945..	3.580.000	4.020	80.000	12.5	P. N. 64 L. 19 M. 0 E. 10 My. 7
23-XII-1946.	3.620.000	4.250	65.000	11,5	P. N. 71 L. 25 M. 1 E. 3 My. 0
26-XII-1946.	3.770.000	3.300	61.000	11,4	P. N. 54 L. 40 M. 3 E. 3 My. 0
27-XII-1946.	4.350.000		56.000		
30-XII-1946.	4.410.000	4.900			
14-III-1947 .	2.910.000	7.050			P. N. 82 L. 4 M. 11 E. 0 My. 3

Des cas semblables avaient déjà été antérieurement rapportés par Lombard et Nanta (40) et par Grégoire et Weill (71). Dans le cas de Grégoire et Weill cependant existait un syndrome net d'hémolyse, comme dans un second cas de Gendel (24) et ces cas doivent, dès lors, être éliminés de notre étude. Par contre, M. le Professeur Nanta a pu observer des cas où les sitgmates hémolytiques faisaient défaut. « Dans nos splénomégalies algériennes, dit-il, les stigmates hémolytiques étaient inconstants; il y a des cas qui se rapprochaient singulièrement du Banti, disons avec Castellani et Chalmers du pseudo-Banti disease. » D'ailleurs, selon

Benhamou (4), c'est surtout la maladie de Banti à sa première période qui est le type de l'anémie anhémolytique, normocytique ou microcytique et hypochrome.

Affections bactériennes ou parasitaires certaines ou probables

Dans un second groupe de faits, nous rangeons des cas où une origine bactérienne ou parasitaire put être mise en évidence ou apparaît simplement probable.

Coste (27) décrit dans un cas de lèpre un ulcère de jambe chronique, en tout point conforme à la description que nous avons donnée, précédant toutes les autres manifestations cutanées de la maladie et coïncidant seulement avec une splénomégalie.

Au cours de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, la splénomégalie est fréquente, ainsi que le fait apparaître Tejtelbaumtardy dans sa thèse inspirée par le Dr Croizat (69). D'après Pautrier (58), Harold Savesen la signale dans deux cas sur quatre et Snapper chez sept de ses treize malades. Il est vrai que s'y trouvent rattachés des cas publiés sous le nom de tuberculose atypique. Il faut considérer que la ressemblance est souvent telle entre tuberculose et maladie de Besnier-Boeck-Schaumann que bien des diagnostics n'ont été définitivement établis que par l'autopsie et les constatations microscopiques. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle nous nous sommes crus autorisés à placer la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann dans ce chapitre. Au cours de cette maladie, on a pu voir les lésions cutanées régresser après splénectomie (Pautrier et Malgras (58). Il n'existe cependant, à notre connaissance, qu'un seul cas de lymphogranulomatose bénigne vérifié anatomiquement, où fut observé un ulcère de jambe chronique. Il s'agit d'un malade de Tapié et Bertrand dont nous reproduisons l'observation rapportée dans la thèse de Barthe (3).

M. B... Félix, 51 ans, ouvrier à l'O.N.I.A,, est entré dans le service du Dr Bertrand, le 5 janvier 1947, pour fistule et abcès de la jambe droite.

Dans ses antécédents héréditaires et collatéraux, rien de

spécial à signaler. Comme antécédent personnel, le malade relate deux à trois crises fébriles survenant en particulier au printemps, mais dont il est difficile d'établir rétrospectivement le diagnostic.

De 1939 à avril 1943, il n'y a rien à signaler. Au début avril, le malade ressent une douleur dans son hypochondre et son flanc gauches, qui le pousse à consulter un médecin. Puis, les douleurs cessent. Néanmoins persiste une sensation de pesanteur dans le flanc gauche.

Au moins de juillet de la même année, une masse tumorale de l'hypochondre gauche est diagnostiquée et le malade rentre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le Professeur Tapie.

Dans ce service, l'examen, au 14 août, montre un malade en bon état général, se plaignant des douleurs déjà signalées ci-dessus.

L'examen physique ne met en évidence ni ascite, ni ictère, ni adénopathies, mais une masse tumorale descendant au-dessous du rebord costal jusqu'à trois doigts au-dessus de la crête iliaque et atteignant le bord externe du grand droit gauche. La percussion montre qu'elle s'étend en haut jusqu'à la huitième côte. Cette masse est rénitente, non indurée, homogène, non mobile aux mouvements respiratoires. Il n'y a pas de circulation collatérale.

L'examen des autres organes ne montre rien d'anormal du côté des différents appareils. La tension artérielle est de 12/8 et les examens hématologiques donnent :

Sang :

— Hématies.	2.900.000
— Leucocytes.	3.000
— Hémoglobine.	80%
— Urée.	0,40
— Polynucléaires neutrophiles. . . .	42%
éosinophiles. . . .	8
— Lymphocytes.	4
— Moyens mononucléaires.	7
— Grands mononucléaiers.	12
— Monocytes.	6
— Métamyélocytes.	5
— Myélocytes.	8
— Myéloblastes.	8

Pas d'hématies nuclées. Légère anisocytose Plaques réticulées impossibles à identifier.

Ponction splénique :

— Polynucléaires neutrophiles. . ..	32 %
éosinophiles. ..	1
— Lymphocytes jeunes.	2
adultes.	50
— Moyens mononucléaires.	3
— Monocytes.	6
— Monocytes atypiques.	3
— Métamyélocytes.	1

On porta alors le diagnostic de myélomatose subleucémique et on institua un traitement radiothérapique qui sembla améliorer le malade.

Le 30 mai 1945, cependant, le malade revient dans le même service pour les mêmes symptômes, avec un bon état général. On pratique alors un myélogramme qui donne :

— Lymphocytes.	7 %
— Polynucléaires neutrophiles. . ..	2
éosinophiles. . ..	8
— Métamyélocytes neutrophiles....	17
— Myélocytes.	38
— Myéloblastes.	8
— Grands lymphocytes.	1
— Normoblastes.	10
— Normoblastes de grande taille....	6
— Proérythroblastes.	3

Numération :

— Hématies.	3.060.000
— Leucocytes.	5.000
— Hémoglobine.	80 %

Le 15 juillet 1945, alors que les signes fonctionnels et physiques du côté de la rate se sont améliorés, apparaît sur la face externe du pied droit, au-dessus de la malléole, une douleur. Cette région est, en même temps, le siège d'une légère enflure qui cède le matin, après le repos de la nuit, puis persiste.

Un abcès se collecte et laisse échapper par une fistule un liquide séro-purulent.

Le 30 mars 1946, le malade revient dans le service de M. le professeur Tapie. L'examen montre que les phénomènes inflammatoires autour de la fistule sont peu marqués. Ils ne s'accompagnent d'ailleurs pas de réaction fébrile. Le malade est soumis à un traitement radiothérapique sur la région malléolaire. La fistule semble alors en voie de cicatrisation, mais n'est pas tarie.

Une radio ne montre aucune lésion osseuse et l'examen sanguin à cette date donne :

— Hématies.	3.400.000
— Leucocytes.	7.200
— Polynucléaires neutrophiles. . . .	77%
éosinophiles. . . .	3
— Lymphocytes.	2
— Moyens mononucléaires.	7
— Monocytes.	11

Le 6 janvier 1947, le malade rentre dans le service du Dr Bertrand. Les signes physiques de la région malléolaire sont les mêmes, la fistule n'est pas tarie. Elle représente maintenant une ulcération de l'étendue d'une pièce de 50 centimes, profonde, laissant sourdre un liquide séro-purulent. Les bords sont rouges, bien limités. La région avoisinante est légèrement tuméfiée, inflammatoire. L'examen du pus est négatif; la sérologie demeure entièrement négative.

La splénectomie pratiquée retire une rate de 1.500 gr. dont l'examen histologique montre : plages de cellules épithélioïdes entourées d'une couronne de lymphocytes; quelques cellules géantes au milieu du foyer; cordons un peu épaissis; absence de caséification et de bacilles tuberculeux.

Dès lors, le diagnostic histologique porté est celui de lymphogranulomatose bénigne. Après l'intervention la lésion cutanée semble en voie d'amélioration mais le malade, sorti du service, est perdu de vue.

Enfin, les derniers cas d'ulcères de jambe des splénomégalies non hémolytiques concernent des splénomégalies algériennes (40). *

Dans le premier cas, il s'agit d'un enfant musulman hos-

pitalisé en juin 1926 pour une vaste ulcération de la jambe droite. Un an et demi à deux ans auparavant, il avait vu apparaître au niveau des jambes et des avant-bras, des « boutons » durs, rouges et indolents qui s'étaient assez rapidement ulcérés, mais avaient ensuite guéri, à l'exception de l'ulcération de la jambe droite qui s'était, au contraire, agrandie, malgré un traitement mercuriel intensif. Cette ulcération s'accompagnait de quelques ganglions assez volumineux, roulant sous le doigt dans le pli de l'aine. L'examen révélait en outre une anémie importante, une rate volumineuse, un foie ne paraissant pas hypertrophié. La température était normale. Sous l'influence de pansements aseptiques, la guérison de l'ulcère sembla s'amorcer au point que l'enfant fut versé dans un service de convalescents, puis perdu de vue jusqu'en juin 1926 où ne persistaient que trois ulcérations, groupées dans une zone cicatricielle, de teinte bleutée et adhérant aux plans profonds. La rate était très augmentée de volume, dure et indolente. La biopsie de l'ulcération avait montré l'existence d'un tissu de granulations.

Le second cas concerne un berger kabyle d'une douzaine d'années, entré en 1927 à la clinique chirurgicale infantile pour une ulcération du tiers moyen de la jambe gauche paraissant évoluer depuis fort longtemps. Elle s'accompagnait de petits ganglions inguinaux, mobiles et indolents, avec un état général profondément altéré. La rate, aisément palpable, mobile, dure et indolente, débordait très largement le rebord costal. Il existait un état fébrile journalier entre 37 et 38, avec des poussées passagères à 38°5.

Dans ces cas encore, l'origine bactérienne ou parasitaire n'a jamais été démontrée de façon certaine. Cependant, de l'avis même de M. le Professeur Nanta, une telle hypothèse semble possible ou même probable. C'est dans des cas de splénomégalies algériennes que furent d'abord trouvés, au niveau les nodules de Gandy-Gamna, les filaments mycéliens décrits par Nanta et Pinoy et retrouvés ensuite par plusieurs auteurs : (Weill-Grégoire et Flandrin (71), Hortolomei (29), Labbé, Boulin, Besançon et Petresco (32), Gibson A. Gr. (25), etc...) identifiés comme appartenant au sterygmatocystis nidulans ou au groupe des Aspergillus. Les critiques acerbes de Langeron à ce sujet (34) se heurtent à des faits réels : P. E. Weill signale que plusieurs auteurs ont pu, à partir de ces rates,

obtenir des cultures d'aspergillus et jamais d'une autre espèce; Pinory Lucet, depuis longtemps déjà, a montré que si l'on injecte des spires d'aspergillus fumigatus dans le péritoine d'un cobaye, on détermine une splénomégalie; Sendrail (35) a pu, par inoculation, réaliser une aspergillose expérimentale de la rate; enfin, on fait en Amérique une place de plus en plus importante à une affection mycosique splénique due à un champignon : histoplàsma capsulatum.

Les observations de Darling, de Iams, Tenen et Flanagan (30), de Parsons et Zarafonetis (57) ont vulgarisé la connaissance de cette maladie. On y observe de façon à peu près constante des ulcérations multiples; celles-ci, le plus souvent, siègent au niveau de la bouche et du tractus digestif, parfois sur la peau, mais nous n'avons pu découvrir, dans la littérature médicale, qu'un seul cas où elles siégeaient au niveau des membres inférieurs et encore, au niveau du genou (Key and Large). D'ailleurs, bien que sa recherche soit difficile, le parasite a pu, à plusieurs reprises, être découvert au niveau de l'ulcération qui apparaît ainsi comme une localisation primitive ou secondaire du parasite.

Il n'est donc pas interdit de penser qu'une mycose splénique peut être en cause, au moins dans un certain nombre de splénomégalies d'apparence primitives. L'effet thérapeutique du lugol intraveineux dans un cas de May (43) concernant, il est vrai, une splénomégalie hémolytique, vient appuyer cette hypothèse. D'ailleurs, comme le dit Barthe dans sa thèse (3) : « La théorie mycosique qui, pour Nanta, serait à l'origine d'un certain nombre de splénomégalies chroniques diversement étiquetées jusque là, ne peut être que renforcée si l'on songe à la parenté qui existe entre le bacille de Koch d'une part « qui est déjà presqu'une moisissure » (Besançon), d'où le nom de mycobactérium, le bacille de Hansen, d'autre part, qui se rapproche du précédent, la maladie de Schaumann que son auteur avait considérée au début comme une streptotrichose, puis comme une tuberculose, qui aurait pour Reenstierna et Rabello une origine lépreuse, et enfin les mycoses. Le fait que toutes ces affections sont capables de produire des ulcères de jambe nous semble un trait de plus pouvant servir à les grouper. »

Nous avons donc réuni un ensemble d'ulcères chroniques de jambe avec splénomégalie où faisaient défaut les stigmates

hémolytiques. Un peu arbitrairement sans doute, nous avons rangé ces cas en deux groupes. C'est que, dans leur ensemble, ils apparaissent assez divers. En fait, notre classification était surtout à visée pathogénique.

---

* Il est intéressant de noter, à propos de ces splénomégalies algériennes, que dans quelques cas primitivement décrits par M. le professeur Nanta, ont été notés un faciès mongolien, une anémie évoluant par poussées, une forte réaction érythroblastique, des signes de la série hémolytique sans diminution de la résistance globulaire. Ces descriptions sont un peu postérieures à celles de Thomas Cooley, concernant l'anémie qui porte son nom (1925) et à laquelle est également reconnu le nom d'anémie méditerranéenne ou de maladie méditerranéenne. Les ulcérations de jambe que l'on peut y observer ne sont d'ailleurs pas différentes, et un article américain, « Ulcers of the leg in Mediteranean Disease » by Earle Ester, Eng. Farher, Strekney (*The Blood*, mars 1948, p. 302) est significatif à ce sujet. Nous en donnons ici le résumé :

L'ulcération de la peau peut survenir dans la « Mediterranean Disease ». Ces ulcérations, en gros, ne peuvent pas être distinguées de celles qui surviennent dans l'anémie à cellules falciformes et l'ictère hémolytique congénital. Le substratum histologique (par biopsie de l'ulcère) montre la prédominance du dépôt de fer dans la peau.

Pathogénie

C'est qu'en effet la pathogénie des ulcères de jambe des splénomégalies demeure mal élucidée. Nous ne ferons bien entendu que citer l'origine congénitale que donnait à ces ulcères comme d'ailleurs à la splénomégalie Gansslen (23), ce qui n'explique rien et qui, en outre, ne pourrait être appliqué qu'à la maladie hémolytique congénitale. Pour d'autres auteurs, les ulcères de jambe des splénomégalies seraient sous la dépendance des perturbations humorales accompagnant l'hémolyse sanguine : soit altération des globules rouges, ce qui expliquerait l'ulcère de jambe de l'anémie à globules falciformes de Herrick, soit trouble de la lipidémie qui, ainsi que le remarque R. Hacker (27) revient à la normale après splénectomie, en même temps que guérit l'ulcère de jambe. Ces théories ne peuvent avoir de valeur que lorsqu'il s'agit de splénomégalies hémolytiques et elles doivent, ici, être éliminées.

En fait, deux groupes de théories correspondant aux deux groupes de notre classification étiologique ont été émises. Les unes tiennent essentiellement compte des perturbations sanguines et humorales, les autres font jouer un rôle primordial à l'infection bactérienne ou parasitaire.

I. — Théories faisant jouer un rôle essentiel aux perturbations humorales

On a pu penser qu'une tendance générale aux thromboses vasculaires pouvait entraîner une thrombose locale au niveau de la peau des jambes et ainsi le développement de l'ulcère. En fait, cette théorie ne peut être appliquée qu'aux cas où existent une tendance aux thromboses vasculaires, comme dans l'anémie à globules falciformes. Elle ne peut valoir pour les cas qui nous occupent.

Fiessinger (17) pense qu'il s'agit de troubles trophiques en rapport avec l'anémie, et il faut bien reconnaître que ces ulcérations des splénomégaliques présentent des ressemblances cliniques, évolutives surtout, avec les ulcères trophiques. Au cours de la lèpre nerveuse, en particulier, ces rapports apparaissent nettement. C'était d'ailleurs bien l'opinion de M. A. Schwab (63), qui faisait le rapprochement entre le mal perforant des bierméniens et l'ulcère de jambe des splénomégaliques. Le cas de Lasch paraît être confirmatif. La localisation au niveau des membres inférieurs s'expliquerait seulement par le fait que ces sujets n'étant pas obligés de garder le lit, marchent et travaillent, conservant une position verticale. Cependant, en réalité, l'anémie ne semble pas être un élément indispensable puisqu'il existe au moins deux cas d'ulcères de jambe des splénomégalies avec polycythémie.

Il est une théorie dont il est impossible de ne pas faire état ici : c'est celle de l'ulcération provoquée par des altérations capillaires, peut-être sous la dépendance de troubles de l'hématose. Notre malade présentait ainsi, au niveau de l'ulcération, un processus de capillarite nécrotique.

Mais ces théories, applicables à des cas particuliers, ne le sont pas à tous. Gendel (24), consacrant un article aux ulcères de jambe des maladies du sang, et envisageant leur pathogénie possible est bien obligé de reconnaître qu'en fait le terme commun entre tous les cas est bien la splénomégalie et qu'il est impossible de ne pas tenir compte de ce fait, ce qui justifie pleinement l'appellation d'ulcère de jambe des splénomégalies aux dépens de celle d'ulcère de jambe des maladies du sang. Il se trouve amené à conclure « que les ulcères de jambe sont une autre manifestation de réaction splénique, peut-être une forme d'hypersplénisme intervenant d'une manière actuellement inconnue. » L'ulcère se présentant comme une manifestation de l'hypersplénisme, il est naturel que la splénectomie entraîne sa guérison, comme il est naturel que les traitements locaux ou n'influençant pas l'hypersplénisme demeurent sans effet. Ainsi s'expliquerait que, dans la maladie de Von Jacks Luzet, par exemple, où n'existe pas d'hypersplénisme, ne s'observent pas d'ulcères de jambe.

II. — Théories faisant jouer un rôle essentiel aux affections bactériennes ou parasitaires

Si l'on admet l'origine bactérienne ou surtout, comme nous l'avons vu, mycosique de la splénomégalie, l'ulcère de jambe peut être considéré soit comme la porte d'entrée du germe, soit comme une lésion secondaire.

Dans la première hypothèse, l'ulcère serait la plaie servant de porte d'entrée à l'infection bactérienne ou parasitaire, laquelle provoquera ultérieurement une tuméfaction splénique. Expérimentalement, MM. les Professeurs Nanta et Sendrail ont ainsi pu, par injection de mycélium de champignons, déterminer l'apparition d'une splénomégalie, hémolytique il est vrai (55) avec des lésions de sidéroses mycosiques (*voir planche ci-contre*).

Cliniquement, il existe au moins une observation qui montre que l'infection, partie d'un foyer traumatique, est capable de réaliser une splénomégalie. C'est celle d'un malade de Lombard et Nanta (40). Il s'agit d'un petit musulman de 8 ans, entré le 20 octobre 1927 pour des lésions d'origine traumatique toute récente, avec une fracture de jambe et des écorchures. Dans les jours suivant son hospitalisation, il

---

Nous insérons ici la planche en couleur parue en 1931 in *Revue Belge des Sciences Médicales* (Aspergillose splénique et inoculation intrasplénique, par A. Nanta), tome III, n° 6, juin-juillet 1931.

Explication de la planche

Fig. 1. — Mode d'enkystement des spores d'Aspergillus nantae dans la rate du chien. Formation de cristaux ferrugineux à couches concentriques à l'intérieur de macrophages. Grossissement : 1.500, 2.000 (cinq spores), 2.000, 2.000 et 1.300 (corps amylacé ?)

Fig. 2. — Sidérose expérimentale de la rate du chien. Spore d'Asp. nantae, centrant un cristal ferrugineux (même point que la première image de la fig 1 ; mise au point sur la surface de cristal), coloration au bleu de toluidine-éosine-orange. Grossissement 1.500.

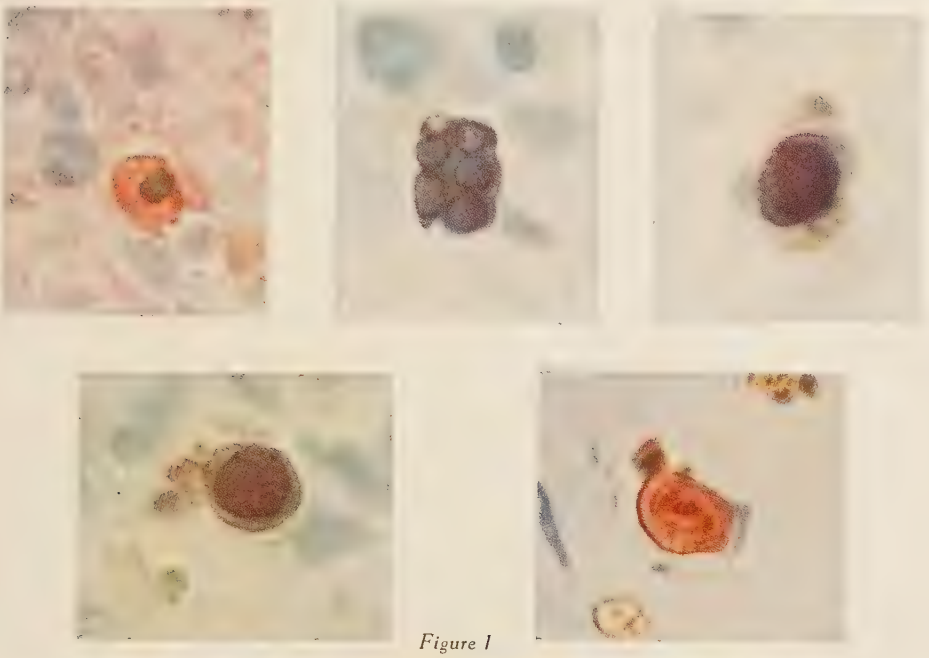

Figure 1

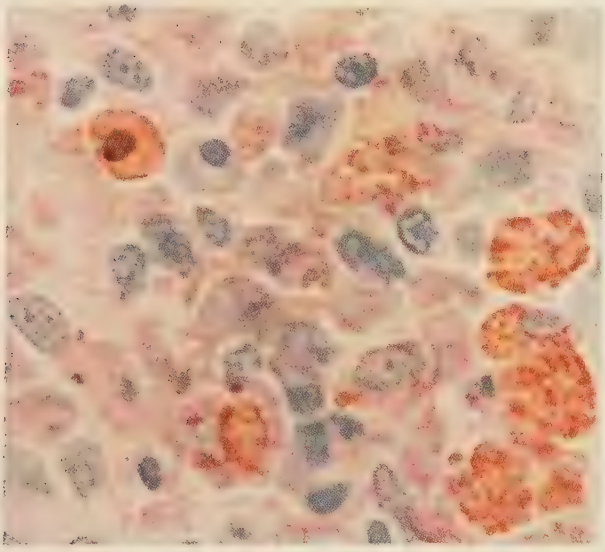

Figure 2

présenta des signes d'infection du foyer de fracture qui obligèrent à le drainer, et une splénomégalie augmentant rapidement. En dix jours, la rate avait doublé de volume et la température oscillait entre 36° le matin et 40° le soir. Cependant, au 12 décembre 1927, une amélioration s'amorçait et le 10 janvier, la guérison paraissait assurée, la rate ayant repris son volume normal alors que la plaie tégumentaire s'était à peu près complètement cicatrisée.

Sur seize splénomégalies primitives, opératoires ou d'autopsie, P.E. Weill, Grégoire et Flandrin (71) en ont vu survenir une chez un sujet porteur d'une plaie persistante des téguments.

De ces faits, et comme le dit M. le Professeur Nanta (40), « il apparaît nettement que les germes pathogènes pénétrant à la faveur d'une lésion spontanée ou traumatique des téguments, sont capables de se fixer sur une rate, préalablement lésée du reste. Le syndrome hématologique qui est la conséquence de l'infection et de l'altération spléniques, au lieu de se traduire par la leucocytose, consiste en une sorte d'anémie avec leucopénie et hypopolynucléose, semblable au syndrome de tant d'anémies spléniques d'origines diverses ».

Le fait que la splénomégalie puisse être observée avant même l'ulcère de jambe ne suffirait même pas à écarter cette opinion. Car dans ce cas, comme le disent Lombard et Nanta (40) « la question qui se pose est précisément de savoir si la splénomégalie, mycosique ou bactérienne, n'est pas, ainsi que l'un de nous l'a suggéré, le plus souvent, une affection mixte dans les antécédents de ces sujets, on trouve fréquemment le paludisme ou une syphilis héréditaire, et l'on peut parfois démontrer la présence d'une flore bactérienne dans des rates enlevées chirurgicalement. Même dans le cas où l'ulcère apparaît en second lieu, il est donc possible qu'il joue un rôle déterminant dans l'infection secondaire de la rate et dans la constitution de la splénomégalie ».

Dans la seconde hypothèse, l'ulcère serait une lésion secondaire à une atteinte splénique primitive. Il est cependant difficile d'admettre qu'il s'agit d'une lésion spécifique, jamais les biopsies pratiquées au niveau des bords ou du fond de l'ulcère n'ont pu mettre en évidence un tel fait, et d'ailleurs, pourquoi cette localisation secondaire se faisait-elle électivement au niveau du tiers inférieur de la jambe ? Dans

l'histoplasmose splénique, par exemple, des lésions ulcéreuses secondaires sont, en règle, observées. On les trouve au niveau du tractus digestif, de la bouche, de la face, du tronc, des membres supérieurs, une seule fois au niveau des membres inférieurs et encore, des genoux (Key and Large). Bien que Nanta et Sendrail aient montré qu'il était facile de reproduire des sidéroses mycosiques (55), cette théorie semble assez difficile à soutenir.

Il pourrait peut-être s'agir d'une véritable lésion trophique spécifique, d'une véritable « mycétide », mais si cette hypothèse apparaît comme séduisante, il lui manque la preuve biologique et expérimentale.

Il nous a paru qu'il n'était pas absurde de concevoir une hypothèse un peu différente. L'affection parasitaire ou bactérienne, mycosique ou autre, interviendrait en provoquant l'hypertrophie splénique et surtout, ce qui limite le nombre de ces affections, en provoquant un hypersplénisme. Nous retrouvons ainsi le premier groupe de théories et l'opinion de Gendel (24) : l'ulcère de jambe serait une manifestation de l'hypersplénisme au même titre qu'un ictère hémolytique constitutionnel, que la neutropénie, que la pancytopénie ou, surtout, que la thrombocytopénie que l'on retrouve dans presque toutes les observations. Pour Doan, cinq caractères permettraient de faire le diagnostic d'une maladie par hypersplénisme : diminution d'un ou plusieurs éléments circulants du sang, globules rouges, globules blancs et surtout, plaquettes sanguines; une activité normale ou accrue de la moelle, de type myéloïde; une hypertrophie splénique, parfois à peine marquée; la guérison du malade après splénectomie; une augmentation du nombre des cellules sanguines après injections sous-cutanées d'adrénaline. Or, on peut dire qu'à l'exception du dernier critère que nous n'avons pas eu la possibilité de mettre à l'épreuve, tous les autres se sont trouvés pratiquement réalisés dans les cas rapportés. Ce qui semble donner plus de poids encore à cette théorie, c'est que les grands syndromes de l'hypersplénisme : ictère hémolytique constitutionnel, purpura thrombocytopénique, neutropénie splénique et pancytopénie se sont rencontrés dans diverses observations et que les maladies reconnues comme génératrices de l'hypersplénisme : sarcoïdose de Boeck, maladie de Gaucher, certains syndromes bantiens ont précisément donné

lieu à des ulcères de jambe. La maladie de Hodgkin, qui est aussi de celles-là, peut également voir se développer, à la suite de nodules intradermiques, de vastes ulcérations chroniques dont le siège cependant n'intéresse pas électivement les membres inférieurs. L'hypothèse d'une manifestation particulière de l'hypersplénisme semble donc pouvoir être envisagée. Reste encore à déterminer le mécanisme liant hypersplénisme et ulcère de jambe. Il faut peut-être faire intervenir, en même temps que l'augmentation du temps de saignement par thrombocytopénie, une fragilité capillaire certaine dont le mécanisme demeure obscur (une véritable fonction endocrine de la rate ne semble pas exclue (Lauda-Trauland et Lee-Rose et Bouer).

Cette fragilité capillaire s'objectivait, chez notre malade, peut-être par un signe du lacet et certainement, à la biopsie, par l'existence de nettes lésions capillaires. Celles-ci pourraient être plus marquées au niveau du tiers inférieur des jambes, au point d'entraîner des troubles trophiques générateurs de l'ulcère, simplement par suite de la position verticale de ces malades, qui ne sont pas obligés de garder le lit, suivant l'opinion exprimée par ailleurs par Fiessinger (17). La fréquence de la bilatéralité et de la symétrie de ces ulcères devient alors aisément compréhensible. En considérant l'ulcère de jambe comme une manifestation particulière de l'hypersplénisme, la rapide action curative qu'a pu parfois obtenir la splénectomie devient naturelle, comme se comprend aussi l'action des thérapeutiques capables de faire régresser l'hypersplénisme : thérapeutique hépatique dans l'anémie pernicieuse, thérapeutique iodée dans les splénomégalies parasitaires.

Traitement

Les thérapeutiques appliquées aux ulcères de jambe des splénomégalies ont été d'une extrême diversité. Parmi elles, certaines ne reposant sur aucune donnée étiologique ou pathogénique précise ou probable, étaient d'emblée vouées à l'échec.

D'autres, par contre, comptent des succès à leur actif, en particulier le traitement iodé et la splénectomie.

Thérapeutiques inactives

Ce sont, avant tout, les thérapeutiques locales; agents médicamenteux et physiothérapiques ont successivement été utilisés au niveau de l'ulcère avec un égal insuccès. La pommade soufrée n'a pas plus agi que la radiothérapie de l'ulcère.

Les diverses thérapeutiques antisyphilitiques sont également vouées à l'échec en exceptant toutefois le traitement ioduré qui constitue un cas particulier. Chez la malade de notre observation, ont successivement été utilisés sulfarsénol, bivatol, pénicilline, toujours avec un insuccès identique. Dans la plupart des observations, un traitement antisyphilitique a été d'abord essayé et l'on peut même dire que son échec constitue un élément précieux du diagnostic.

Thérapeutiques parfois actives

Les succès thérapeutiques obtenus l'ont été, soit par l'iode ou ses dérivés, soit surtout par la splénectomie.

Nous rappellerons cependant que, dans un cas d'ulcère de jambe au cours d'une anémie pernicieuse, Lasch (35) a fait disparaître à la fois anémie, splénomégalie et ulcère de jambe par l'administration d'extraits hépatiques.

C'est depuis longtemps que M. le Professeur Nanta (47) a préconisé l'administration d'iode ou des dérivés dans les cas de splénomégalies avec ulcère de jambe. Par le lugol intraveineux, E. May (43) a pu, chez une jeune fille atteinte d'ictère hémolytique de type congénital et familial avec une splénomégalie considérable et qui présentait, à la face interne de la jambe droite, une vaste ulcération datant de plus de quatre ans et ayant résisté à toutes les thérapeutiques, obtenir la cicatrisation rapide de l'ulcère avec une nette régression de l'anémie, alors que la splénomégalie n'était guère modifiée.

Dans les cas cités d'ulcères des splénomégalies non hémolytiques, le traitement iodé n'a pas été essayé. Chez la malade de notre observation, il fut institué tardivement (5 gouttes de teinture d'iode per os, quotidiennement). L'action sur l'ulcère de jambe, qui paraissait d'abord devoir être probante, se limita ensuite à une légère régression l'action sur l'anémie, par contre, apparut des plus nettes (3.400.000 à 4.680.000). L'action sur la splénomégalie fut insignifiante.

En fait, la plupart des succès thérapeutiques doivent être attribués à la splénectomie. Depuis la brillante réussite de Gansslen (23), qui, en sept jours, vit se cicatriser un ulcère de jambe, au cours d'une maladie hémolytique congénitale, la splénectomie a été appliquée à plusieurs cas d'ulcères de jambe au cours de cette maladie, avec un succès presque constant. Les progrès de la chirurgie moderne, aussi bien dans la technique opératoire que dans la préparation à l'intervention ont, dans une importante mesure, diminué les dangers inhérents à la splénectomie et la mortalité opératoire est actuellement devenue très faible. Si l'on considère avec Gendel, l'ulcère de jambe comme une manifestation d'hypersplénisme, elle apparaît parfaitement logique, la gêne apportée par l'ulcère et les manifestations concomitantes justifiant, par ailleurs, pleinement l'importance de l'intervention.

Dans les cas qui nous occupent d'ulcères de jambes, au cours des splénomégalies non hémolytiques, la splénectomie ne fut mise en œuvre que deux fois. Dans un cas de purpura thrombocytopénique, elle échoua (Witt (72). Dans un cas de lymphogranulomatose bénigne, elle fut suivie d'une amélioration notable, mais le malade sorti du service fut alors perdu de vue (Tapie et Bertrand (3).

Toutefois, même sur le plan théorique, la splénectomie ne

peut être considérée comme systématiquement génératrice de guérison. La maladie de Gaucher, la maladie de Hodgkin où l'hypersplénisme peut être manifeste, continuent bien d'évoluer après splénectomie. Il importe donc de choisir les cas et de ne se décider à la splénectomie qu'après l'échec des thérapeutiques médicales.

Chez notre malade, la splénectomie fut envisagée à une période un peu tardive, où le temps de saignement augmentant dans des proportions considérables, la fit différer peu à peu. On peut penser que mise en œuvre un peu plus tôt, elle aurait permis d'enrayer la thrombocytopénie et le syndrome hémogénique et aurait pu ainsi entraîner la cicatrisation de l'ulcère. En son absence, il a semblé logique d'essayer la radiothérapie de la région splénique, peut-être capable de réduire un hypothétique hypersplénisme, bien qu'une telle thérapeutique, utilisée dans deux cas au moins d'ulcères de jambe, au cours de splénomégalies hémolytiques, soit demeurée sans effet.

Nous résumons, dans le tableau suivant, les résultats thérapeutiques obtenus dans les divers cas observés d'ulcères de jambe des splénomégalies non hémolytiques.

ÉVOLUTION	THÉRAPEUTIQUE UTILISÉE	DIAGNOSTIC
Guérison	Hépatothérapie	Anémie pernicieuse
Guérison	Aucune	Purpura thrombocytopénique
Echec	Splénectomie	Purpura thrombocytopénique
Légère amélioration	Iode per os (5 gouttes par jour)	Syndrome hémogénique (?)
Mort	Transfusions de sang	Syndrome de Banti
Amélioration (malade perdu de vue)	Splénectomie	Lymphogranulomatose bénigne

Conclusion

Cette étude, sans rien apporter de nouveau, nous a cependant permis de souligner quelques points essentiels et sur lesquels on n'a sans doute pas assez insisté jusqu'ici.

— Les ulcères de jambe des splénomégalies peuvent s'observer en dehors des splénomégalies hémolytiques.

Ils sont habituellement assez difficiles à distinguer cliniquement des ulcères de jambe syphilitiques.

— Leur étiologie est fort diverse, bien que les cas n'en soient guère nombreux. Les agents du groupe des mycobactéries pourraient jouer un rôle essentiel.

— Pathogéniquement, ils pourraient n'être qu'une manifestation particulière d'un hypersplénisme d'où le manque de spécificité anatomo-pathologique de la lésion ulcéreuse.

— La splénectomie semble, dès lors, la thérapeutique de choix lorsqu'ont échoué les thérapeutiques médicales paraissant appropriées à l'étiologie (hépatothérapie de l'anémie pernicieuse).
En particulier, en présence d'un ulcère de jambe, au cours d'une splénomégalie d'apparence primitive, il convient sans doute, suivant le conseil de M. le Professeur Nanta, d'essayer un traitement iodé suivi avant de recommander la splénectomie (48).

En terminant nous pouvons seulement regretter que l'obligation de différer la splénectomie chez notre malade ne nous ait pas permis d'en observer l'action, ni surtout de faire une étude anatomique de la rate dont nous étions en droit d'attendre des résultats intéressant le diagnostic étiologique et peut-être, éclairant le problème pathogénique d'un jour nouveau.

Ouvrages consultés

1. **ARDIN-NANTA.** — Sciences Médicales tunisiennes, 2 août 1926.

2. **ASTORG.** — **Sidéroses et ulcères de jambe des splénomégalies.** Thèse Toulouse 1939.

3. **BARTHE.** — **Les ulcères de jambe dans les splénomégalies chroniques.** Thèse Toulouse 1947.

4. **BENHAMOU.** — **Article « Splénomégalies »** in Traité de Médecine, tome XII, maladies du sang et des organes hématopoïétiques.

5. **CARDI.** — **Revue de la littérature récente sur l'ictère hémolytique.** Paris Médical, 20 mai 1933.

6. **CHEREY and CHEREY.** — American Journal of the Medical Science 187, février 1934.

7. **CHEVALLIER (Paul).** — **A propos du procès-verbal. Compte rendu à la Société Française d'Hématologie.** Séance du 6 juillet 1932. Le Sang, 1932, n° 8.

8. **COLEMAN et BATEMAN.** — **Splenectomy in Egyptian splenamegaly.** Lancet, 29 novembre 1924.

9. **CONSTANTINI, REYMOND, NANTA.** — Société Nationale de Chirurgie, 17 mars 1926.

10. **COYON, WILLEMIN, CLOG et M^lle BRUN.** — **Un cas de splénomégalie mycosique accompagné de polycythémie.** Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1927, n° 29.

12. **DEBRÉ, LAMY et collaborateurs.** — **La maladie hémolytique.** Bull. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 25 mai 1936.

12. **DEDICHEN.** — Acta Medica Scandnavia 77, 5 juin 1922.

13. **DINGS et CHING.** — **Pathology of sickle cell anemia.** South M. J. 27 : 839, 1934.

14. **DUMOLARD, LEBON et THIODET.** — **De l'étiologie digestive probable de certaines splénomégalies chroniques.** Algérie Médicale, n° 12, 1927.

15. **EPPINGER.** — **Uber Schwer heilbare fusgeschwüre bei hæmolytischen Ikterus.** Klinische Wochenschrift 9. 4 janvier 1930.

16. **ESTAPE.** — Revista de Chirurgia de Barcelona, mai-juin 1939.

17. **FIESSINGER (Noël).** — Revue Générale de Clinique et de Thérapeutique, 13 août 1938.

18. **FIESSINGER et BRODIN.** — **Rapport au XIX^e Congrès de Médecine 1922.**

19. **GADRAT et BAZEX.** — Société de Dermatologie, 1939.

20. **GAMNA.** — **Contribute alla conoscenza della splenomegalia chroniche primitive : nuove osservazione di splenogranulomatozi siderosotica.** Haematologica, vol. IV, 1921.

21. **GAMNA.** — **Sur la clinique et l'étiologie de la splénogranulomatose sidérosique.** Le Sang, t. I, 1927.

22. **GANDY.** — **Cirrhose autobiliaire. Slénomégalie avec lésions particulières.** Soc. Anat. Paris, 4 novembre 1932, n° 48.

23. **GANSSLEN.** — **Deutsches Archiv. für Klinische Medicin 140.,** 5 septembre 1922.

24. **GENDEL.** — **Ulcère chronique de jambe dans les maladies du sang.** The Blood Journal of Hematology, New-York, novembre 1948, p. 1283-1289.

25. **GIBSON (A. G.).** — **Les mycoses de la rate,** G. Doin éditeur, Paris, 1935.

26. **GOINARD (P.).** — **Sur certaines splénomégalies algériennes.** Thèse Paris 1927.

27. **HACKER (B.).** — **Les ulcères de jambe dans la maladie hémolytique.** Thèse Paris 1941.

28. **HERRICK (J. B.).** — **Archiv. of int. Med.,** novembre 1910.

29. **HORTOLOMEI, BALON et BURGHELE.** — **La splénomégalie mycosique.** Annales Anat. Path., t. IX, n° 2, février 1932.

30. **IAMS, TENEN, FLANAGAN.** — **Histoplasmosis in children.** American Journal Diseases of children, oct. 1945.

31. **KISSMEYER.** — **Société Française de Dermatologie de Paris, 40.** 11 mai 1933.

32. **LABBÉ, BOULIN, BESANÇON et PETRESCO.** — **Un cas de splénomégalie mycosique.** Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1931.

33. **LAMY.** — **La maladie hémolytique.** La Semaine des Hôpitaux de Paris, 15 mai 1939.

34. **LANGERON.** — **Que penser des mycoses de la rate?** Presse Médicale, 1928, n° 31.

35. **LASCH.** – Uber beingeschwüre beim perniziose Anæmie. Deutsch. Med. Wochensch. 12 : 377, 1939.

36. **LAUBRY et GIROUX.** — Splénomégalies mycosiques. In Nouveau Traité de Path. Int., t. III, p. 552.

37. **LEGER and ORR.** — Chronic leg ulceration in congenital hemolytic jaundice. South M. J. 33, 466, 1940.

38. **LEMAIRE.** — Indications et résultats de la splénectomie chez les enfants atteints d'ictère hémolytique chronique. Thèse Paris 1925.

39. **LENEGRE, LEVY, COBLENTZ.** — Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 13 mai 1938.

40. **LOMBARD et NANTA.** — Les ulcères de jambe des splénomégalies. Bull. et Mém. Soc. de Chirurgie, n° 34, 1928.

41. **MAITRE (R.).** — Thèse Paris 1935.

42. **MALGRAS.** — Maladie de Besnier-Bœck-Schaumann à forme splénomégalique. Mém. Acad. de Chirurgie, 1942.

43. **MAY (E.).** — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 22 avril 1927.

44. **Mc. GOVERN.** — Hemolytic jaundice with ulceration of the skin. Arch. Derm. and Syph. 42. 408, 1940.

45. **NANTA.** — Intervention à propos de la communication de Mrs **COYON-WILLEMIN, CLOG** et M^lle **BRUN.** Soc. Hôp. de Paris, 21 oct. 1927, n° 29.

46. **NANTA.** — La splénectomie dans les processus anémiques. Congrès Français de Médecine, octobre 1927.

47. **NANTA.** — Les manifestations cutanées au cours des splénomégalies primitives et les aspergilloses cutanées. Archives de la Clinique de l'hôpital Saint-Louis, fasc. I, 1929.

48. **NANTA.** — Les ulcères de jambe des splénomégalies. Gazette Médicale de France, t. LIV, n° 19, octobre 1947.

49. **NANTA.** — Les mycoses spléniques. Arch. des Mal. du Cœur, t. XXII, n° 3, 1929.

50. **NANTA.** — Les septicémies et les actions à distance des mycoses. Paris Médical, 17 janvier 1931.

51. **NANTA.** — Sclérose et endothéliose mycosiques. Conférence faite à Strasbourg, dans le service de M. le Professeur Merklen, le 25 février 1928.

52. **NANTA.** — Une splénomégalie granulomateuse bactérienne. Journal Méd. Français, 1926.

53. **PINOY et NANTA,** — Sur l'existence fréquente d'une mycose de la rate. Acad. des Sciences de Paris, 7 février 1927.

54. **NANTA, PINOY et GRUNY.** — Sur certaines splénomégalies granulomateuses à caractéristiques cliniques, type Banti, de nature infectieuse. Compte rendu Soc. Biol., 6 mars 1926.

55. **NANTA et SENDRAIL.** — Reproduction expérimentale des incrustations sidérosiques observées dans les nodules de Gandy-Gamna. Soc. Biol., 14 janvier 1933.

56. **PAPAYOANNOU.** — Chirurgie de la rate. Rapport Congrès International de Chirurgie. Rome, avril 1926.

57. **PARSONS-ZARAFONETIS.** — Histoplasmosis in Men. Arch. Int. Med., janvier 1945.

58. **PAUTRIER et MALGRAS.** — Maladie de Besnier-Bœeck-Schaumann à forme prédominante de splénomégalie, s'accompagnant de lésions cutanées, plumonaires et ganglionnaires. Splénectomie. Rate de 1.700 gr. Histologie confirmative. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1942.

59. **PINOY.** — Les mycoses de la rate. Revue de pathologie comparée, 1936.

60. **RAU, PULVERTAFT and HUMBLE.** — Chronic Hemolytic Polycythemia. Proc. Roy. Soc. Med. 39 : 307, 1946.

61. **REYNAUD, NANTA et LACROIX.** — Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, 1926.

62. **SCHRAMECK.** — La maladie hémolytique. Thèse Paris 1936.

63. **SCHWAB (M. A.).** — A propos du mal perforant plantaire dans l'anémie de Biermer. L'ulcère de jambe des splénomégaliques. Société d'Hématologie, séance du 6 juillet 1932.

64. **SENDRAIL.** — Aspergillose expérimentale de la rate et splénectomie. Soc. Biol., 4 juillet 1931.

65. **SENDRAIL.** — Les formes cachectisantes des mycoses spléniques. Rev. de Path comparée, juillet 1934.

66. **SMITH.** — J. A. M. A. 105, 12 octobre 1935.

67. **STRONG.** — A study of some tropical ulcerations of the skin with particular reference to their etiology. Philippine J. Sc. 1 : 91 (janvier 1906).

68. **TAYLOR.** — Chronic ulcer of the leg associated with congenital hemolytic jaundice 112 : 1574, 1939, 22 avril J. A. M. A.

59. **TEJTELBAUM-TARDY.** — Les formes splénomégaliques de la maladie de Besnier-Bœeck. Thèse Lyon, 1943-44.

70. **VAUGHAN.** — The Anemias, Oxford Univ. Press, 1934, p. 85.

71. **WEILL, GREGOIRE et FLANDRIN.** — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, n° 20, mai 1927.

72. **WITT.** — **Chronic leg Ulcer in purpura hemorragica.** Brit. M. Journal 2 : 309, 1942.

73. **EARLE ESTER, ENG. FARHER, STREKNEY.** — **Ulcers of the leg in Mediterranean disease.** The blood, mars 1948, p. 302.

Le Président de la thèse :
NANTA.

Vu : Le Doyen,
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 24 janvier 1950.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.